

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie,
Onkologie und Immunologie

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Neubauer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg

**Sequentielle Hochdosistherapie mit Taxol-Hochdosis-PEI
bei refraktären oder rezidierten Keimzelltumoren**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt
von

Sabine Hingott aus Bad Soden a. Ts.

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 02.04.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. J. Beyer

Korreferent: PD Dr. A. Schrader

Inhalt

<i>Inhalt</i>	<i>i</i>
<i>Verwendete Abkürzungen</i>	<i>v</i>
1 Einleitung	1
1.1 Maligne Keimzelltumore des Mannes	1
1.1.1 Allgemeine Einführung.....	1
1.1.2 Rezidive	3
1.2 Salvagetherapie	3
1.3 Behandlungsformen in der Salvagetherapie	4
1.3.1 Salvagechemotherapie	4
1.3.2 Operative Salvagetherapie	6
1.3.3 Strahlentherapie.....	7
1.4 Paclitaxel	7
1.5 Therapieassoziierte Toxizitäten in der HDCT	8
1.5.1 Akute hämatologische und Organtoxizitäten	8
1.5.2 Spättoxizitäten.....	8
1.5.3 Lebensqualität	9
2 Zielsetzungen	10
3 Patienten und Methoden	11
3.1 Patientenkollektiv der Analyse	11
3.2 Therapie	11
3.2.1 Induktionstherapie	11
3.2.2 Sequentielle HDCT mit Tax-HD-PEI	12
3.2.3 Applikation und Supportivmedizin	12
3.2.4 Residualtumorresektionen nach Abschluß von Tax-HD-PEI	14

3.3	Nachbeobachtung.....	16
3.4	Datenerhebung	17
3.4.1	Struktur des Dokumentationsbogens	17
3.4.2	Erfassung der Lebensqualität	18
3.5	Zielvariablen und Deskription nach Prognosefaktoren..	18
3.5.1	Zielvariablen	18
3.5.2	Deskription nach Prognosefaktoren	19
3.6	Verwendete Definitionen.....	20
3.6.1	Definitionen zur Beurteilung des Therapieansprechens	20
3.6.2	Definitionen zum Cisplatinansprechen	21
3.6.3	Beurteilung der Toxizitäten und des Allgemeinzustands.....	21
3.7	Deskription der Lebensqualität.....	21
3.8	Statistische Analyse.....	22
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Patientencharakteristika	23
4.1.1	Charakteristika bei Erstdiagnose und Primärtherapie	23
4.1.2	Charakteristika vor Applikation von Tax-HD-PEI	25
4.2	Therapieverlauf der HDCT mit Tax-HD-PEI	28
4.3	Therapieansprechen und Nachbeobachtung.....	29
4.3.1	Nachbeobachtungszeit.....	29
4.3.2	Maximal erreichtes Therapieansprechen nach Tax-HD-PEI	29
4.3.3	Residualtumorresektion	29
4.3.4	Nachbeobachtung	32
4.4	Therapieansprechen nach bekannten Prognosefaktoren	35
4.4.1	Ansprechen auf cisplatinhaltige Chemotherapie.....	35
4.4.2	Einhorn Score.....	35
4.4.3	Ansprechen auf Primärtherapie.....	38
4.5	Verläufe der Patienten mit sehr ungünstiger Prognose..	41

4.6	Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten.....	42
4.6.1	Primäre Zielvariable: Progressionsfreies Überleben.....	42
4.6.2	Sekundäre Zielvariable: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben	43
4.7	Akute therapieassoziierte Toxizitäten.....	44
4.7.1	Hämatologische Toxizitäten.....	44
4.7.2	Akute Organtoxizitäten	46
4.8	Spättoxizitäten.....	50
4.9	Lebensqualität	51
5	<i>Diskussion</i>.....	57
5.1	Durchführbarkeit.....	57
5.2	Therapieansprechen	58
5.3	Bedeutung der Residualtumorresektion.....	61
5.4	Tax-HD-PEI bei Patienten mit ungünstiger Prognose	62
5.5	Tax-HD-PEI für ein selektioniertes Patientenkollektiv ..	64
5.6	Akute Toxizitäten.....	65
5.7	Vergleich mit Therapieschemata.....	69
5.8	Spättoxizitäten.....	70
5.9	Lebensqualität	71
5.10	Kritik an der Analyse	75
6	<i>Abschließende Zusammenfassung</i>	78
7	<i>Literatur</i>	80
8	<i>Anhang</i>.....	87
8.1	UICC-Klassifikation	88

8.2	IGCCCG-Klassifikation.....	90
8.3	Primäre Chemotherapie.....	91
8.4	Konventionell dosierte Salvagechemotherapie	92
8.5	Beyer Score	93
8.6	Einhorn Score.....	94
8.7	Therapieplan	95
8.8	Dokumentationsbogen	97
8.9	Karnofsky Performance Index	115
8.10	QLQ-C30 Fragebogen zur Lebensqualität.....	116
8.11	Beurteilung der akuten Nebenwirkungen	120

Verwendete Abkürzungen

Abk.	Abkürzung
AFP	Alpha-Fetoprotein
ARDS	„adult respiratory distress syndrome“
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDCT	konventionell dosierte Chemotherapie
CE	Carboplatin und Etoposid
CEI	Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
EORTC	„European Organization for Research and Treatment of Cancer“
-QLQ-C30	Lebensqualitätsfragebogen der EORTC
FDG – PET	Positronenemissionstomographie mit ¹⁸ Fluordesoxyglukose
GCT	maligner Keimzelltumor
G – CSF	Granulozyten – Kolonie – Stimulierender – Faktor
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDCT	Hochdosischemotherapie
IGCCCG	„International germ cell cancer collaborative group“
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
LDH	Lactatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie

NSGCT	nichtseminomatöser maligner Keimzelltumor
PBSC	autologe hämatopoetische Stammzellen
pCR	pathologische komplette Remission (nach Resektion von Nekrose oder reifem Teratom)
PD	progrediente Erkrankung („progressive disease“)
PEB	konventionell dosierte Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin
PEI	konventionell dosierte Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
PMNSGCT	primär mediastinaler nichtseminomatöser Keimzelltumor
p.o.	per os
PRm-	tumormarkernegative partielle Remission
PRm+	tumormarkerpositive partielle Remission
RPLND	retroperitoneale Lymphadenektomie
sCR	chirurgisch komplette Remission (nach Resektion eines undifferenzierten, vitalen Tumors)
SD	stabiler Tumorstatus („stable disease“)
TaxICE	Hochdosischemotherapie mit Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
Tax-HD-PEI	Hochdosischemotherapie mit Paclitaxel, Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
TI	konventionell dosierte Chemotherapie mit Paclitaxel und Ifosfamid
TIP	konventionell dosierte Chemotherapie mit Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin
UICC	„Union internationalis contra cancerum“
UPN	„unique patient number“

VeIP	konventionell dosierte Chemotherapie mit Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Maligne Keimzelltumore des Mannes

1.1.1 Allgemeine Einführung

Maligne Keimzelltumore (GCT) betreffen vorwiegend Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und sind in dieser Altersgruppe der häufigste maligne Tumor der männlichen Bevölkerung. Mit einer Inzidenz von knapp 1% unter den Männern sind GCT eine seltene Neoplasie. (Jakob 1998) Auf Grund des jungen Alters der Betroffenen ist die Verbesserung der Therapie von besonderem Interesse.

Die Behandlungsaussichten von GCT sind trotz der unbehandelt aggressiv verlaufenden Erkrankung groß. (Krege 2008a; Krege 2008b) Selbst in fortgeschrittenen Stadien können Patienten mehrheitlich von ihrer Erkrankung geheilt werden. Ein Teil der Patienten kann trotz erfolgloser Primärtherapie mittels einer intensiven Salvagetherapie noch geheilt werden. (Beyer 2003)

Die häufigste Primärlokalisation von GCT ist bei den meisten Patienten der Hoden. Extragonadale Primärtumore sind mit ca. 5% aller GCT selten und befinden sich am häufigsten im Retroperitoneum oder im Mediastinum.

Entsprechend der vorrangigen Primärlokalisation ist eine schmerzlose Hodenschwellung das Hauptsymptom, welches auf das Vorhandensein eines GCT hinweist. Rückenschmerzen, Dyspnoe oder Hämoptysen sind weitere klinische Zeichen, die bei Patienten mit bereits fortgeschrittener Erkrankung auftreten können.

Die Primärdiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines GCT besteht in einer sorgfältigen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, der Bestimmung der Serumentumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP), humanes Choriongonadotropin

(HCG) und Laktatdehydrogenase (LDH) sowie bildgebender Diagnostik. Letztere beinhaltet eine Sonographie des Hodens, eine Computertomographie (CT) des Abdomens und des Thorax und fakultativ eine Skelettszintigraphie bzw. eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels. Die Kenntnis dieser Parameter erlaubt die Festlegung des Tumorstadiums und ermöglicht es, bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Einschätzung der Prognose und eine Voraussage des zu erwartenden Therapieansprechens treffen zu können. Weiterhin ist die Kenntnis dieser Parameter für die Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie von erheblicher Bedeutung. (Krege 2008a; Krege 2008b)

Patienten mit primär gonadaler Erkrankung erhalten in der Regel eine Orchiektomie sowie fakultativ eine Biopsie des kontralateralen Hodens. Dadurch ist eine histologische Beurteilung des GCT möglich. Bezüglich der histologischen Klassifikation ist vor allem die Unterscheidung eines reinen Seminoms von einem nichtseminomatösen GCT (NSGCT), einem reinen Teratom und einem Misch tumor relevant, der aus allen drei histologischen Elementen bestehen kann.

Entsprechend den Ergebnissen der Primärdiagnostik und der histologischen Klassifikation erfolgt eine, den international erarbeiteten Leitlinien entsprechende, stadienabhängige Therapie. Zur Stadieneinteilung dienen die TNM-Klassifikation der UICC sowie die Prognoseabschätzung nach der IGCCCG-Klassifikation. (siehe Anhang 8.1 und 8.2)

In den frühen Stadien existieren sowohl bei seminomatösen als auch bei NSGCT drei akzeptierte Therapieoptionen. Bei reinen Seminomen werden neben einer Surveillance eine Radiatio oder eine Monotherapie mit Carboplatin durchgeführt. NSGCT werden in den frühen Stadien mit Surveillance, einer retroperitonealen Lymphadenektomie (RPLND) oder einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie behandelt. In weiter fortgeschrittenen Stadien erfolgt bei allen Seminomen und NSGCT eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie. Die Zyklenzahl und das Therapieschema richten sich nach dem Grad der Tumorausbreitung. Die Verabreichung der Zyklen erfolgt im Abstand von 21 Tagen. (siehe Anhang 8.3)

Bei NSGCT und Mischtumoren ist nach abgeschlossener Chemotherapie bei radiologisch nachweisbaren Tumorresiduen von mehr als einem Zentimeter Durchmesser eine Residualtumorresektion indiziert. Nur bei reinen Seminomen erfolgt trotz nachweisbarer Resttumoren nach Chemotherapie in der Regel keine Residualtumorresektion.

1.1.2 Rezidive

Nur etwa 5 - 10% aller Patienten mit GCT bzw. 20 - 30% derjenigen Patienten mit primär metastasierter Erkrankung sprechen ungenügend auf die initiale Therapie an und erleiden ein Rezidiv ihrer Erkrankung. (Kollmannsberger 2006) Ein erhöhtes Rezidivrisiko haben vor allem Patienten mit ungünstiger Prognose gemäß der IGCCCG-Klassifikation, Patienten nach Residualtumorresektion und einem Resektat, das mehr als 10% vitale, undifferenzierte Tumoranteile aufweist, Patienten mit unvollständiger Residualtumorresektion sowie Patienten, bei denen keine Residualtumorresektion möglich ist. (Krege 2008a; Krege 2008b)

Die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärtherapie auf. Ein Rezidiv nach mehr als zwei Jahren wird als Spätrezidiv klassifiziert, welches nach anderen Prinzipien therapiert wird als Rezidive, die innerhalb des erwarteten Zeitraums von zwei Jahren auftreten.

Rezidive werden im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen durch einen Anstieg der Tumormarker, durch neu aufgetretene Läsionen in der bildgebenden Diagnostik oder durch eine entsprechende klinische Symptomatik erkannt.

Patienten mit einem Rezidiv nach oder mit einem Therapieversagen unter primärer Chemotherapie erhalten eine Salvagetherapie. Palliative Maßnahmen stehen für Patienten zur Verfügung, deren Salvagetherapie ungenügend oder nicht dauerhaft anspricht, und bei denen somit keine Aussicht mehr auf Heilung besteht.

1.2 Salvagetherapie

Trotz geringerer Heilungsaussichten können Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer Erkrankung im Rahmen der Salvagetherapie noch kurativ behandelt

werden. Durch eine Salvagetherapie kann sogar bei Patienten mit multiplen Rezidiven in Einzelfällen noch eine dauerhafte Remission erreicht werden. Eine Verbesserung der Ansprechraten, aber auch eine Reduktion der teilweise sehr beeinträchtigenden Nebenwirkungen, sind aktuelle Ziele einer Optimierung der Salvagetherapie.

Zurzeit erreichen Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären GCT, je nach Vorliegen individueller Prognosefaktoren, eine Langzeitüberlebensrate zwischen 15 und 40%. (Beyer 2003) In neueren Studien wurde für Patienten mit günstigen Prognosefaktoren sogar ein Langzeitüberleben von über 60% beschrieben. (Kondagunta 2005; McNeish 2004; Motzer 2000a)

Die individuelle Therapiefindung für Patienten, die eine Salvagetherapie benötigen ist komplex, da vorhandene Leitlinien auf einer deutlich schlechteren Datenlage gründen als bei der Primärtherapie und mehrere, wahrscheinlich gleichwertige Behandlungskonzepte existieren. (Beyer 2003)

Um den Ansprüchen einer optimalen Salvagetherapie gerecht zu werden, sollten entsprechende Patienten deshalb an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden, da dort in der Regel die notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit gewährleistet ist, und eine entsprechende Expertise in der Durchführung dieser komplexen Behandlung vorliegt.

1.3 Behandlungsformen in der Salvagetherapie

1.3.1 Salvagechemotherapie

Da die Mehrzahl der Patienten innerhalb von zwei Jahren meist ein systemisches Rezidiv ihrer Erkrankung erleidet, steht die Chemotherapie ganz im Vordergrund der Salvagebehandlung. Bei der Applikation einer Salvagechemotherapie existieren zwei akzeptierte Konzepte: Die konventionell dosierte Chemotherapie (CDCT) und die hoch dosierte Chemotherapie (HDCT).

Konventionell dosierte cisplatinhaltige Salvagechemotherapie

Bei einer CDCT erhält ein Patient im Abstand von jeweils 21 Tagen vier Zyklen einer Zytostatikakombination. Es werden Therapieschemata verwendet, die

Cisplatin und Ifosfamid mit Vinblastin (VeIP), Etoposid (PEI bzw. VIP) oder Paclitaxel (TIP) kombinieren. (siehe Anhang 8.4)

Hochdosischemotherapie mit Einsatz hämatopoetischer Progenitorzellen

Die HDCT wurde eingeführt, um Patienten mit geringer Aussicht auf Heilung noch einen kurativen Therapieansatz bieten zu können. Im Jahr 1989 konnten erste Erfolge einer HDCT erstmalig durch Nichols et al. publiziert werden. (Nichols 1989) Eine HDCT ist indiziert bei Patienten mit mehrfach rezidierten und/oder refraktären Tumoren, die meist kein Ansprechen mehr auf herkömmliche Therapieverfahren zeigen. Eine HDCT kann bei diesen Patienten noch zu einer anhaltenden Remission führen. (Einhorn 2007) Der frühe Einsatz einer HDCT bereits nach dem ersten Rezidiv ist umstritten und wird derzeit im Rahmen von klinischen Studien geprüft.

Hochdosiertes Carboplatin und Etoposid (CE) dient in den meisten HDCT-Konzepten als Grundgerüst, das oft um ein oder mehrere alkylierende Zytostatika ergänzt wird. Außer dem ursprünglichen Konzept mit nur einem einzelnen hochdosierten Therapiezyklus, wird die HDCT in neueren Studien als sequentielles Verfahren mit bis zu drei Zyklen HDCT durchgeführt. (Lorch 2007) Durch die gesteigerte Dosisintensität der Zytostatika kommt es zu einer myeloablativen bzw. lang andauernden nicht-myeloablativen Schädigung der Hämatopoese. Eine anschließende Reinfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen soll die Aplasiephase verkürzen und eine zeitgerechte Therapiefortsetzung ermöglichen.

Hämatopoetische Stammzellen können nach deren Mobilisation durch Apherese aus dem peripheren Blut gewonnen werden oder durch multiple Punktionen aus dem Knochenmark. Der entscheidende Vorteil der peripheren Stammzelltransplantation ist die schnellere Rekonstitution der Hämatopoese. Die Mobilisation peripherer Stammzellen erfolgt durch die Gabe einer Induktionstherapie mit nachfolgender subkutaner Injektion rekombinanter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren. Als Induktionstherapie kommen dabei häufig die Zytostatikakombinationen Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI), Paclitaxel und Ifosfamid (TI) oder Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin (TIP) zur

Anwendung. (Einhorn 2007; Kondagunta 2007; Lorch 2007; Rick 2001; Bhatia 2000; Motzer 2000b)

Prognosefaktoren für den Einsatz der Salvagechemotherapie

Empfehlungen für den Einsatz einer Salvagetherapie, die den prognoseadaptierten und risikostratifizierten Einsatz der verschiedenen Therapiemodalitäten festlegen, sind auf einer wesentlichen schwächeren Datenlage begründet als vergleichbare Empfehlungen für die Primärtherapie. (Beyer 2003) Vor allem die Heterogenität und geringe Größe der untersuchten Patientenkollektive kompliziert die Identifikation von Prognosefaktoren und das Formulieren von Leitlinien.

Prognosefaktoren für die Salvagetherapie wurden unter anderem von Einhorn et al., Beyer et al., Motzer et al. und Fossa et al. beschrieben, die hilfreiche Wegweiser in der individuellen Behandlungssituation sein können. Die von Beyer et al., Motzer et al. und Einhorn et al. beschriebenen Prognosefaktoren beziehen sich auf den Einsatz einer HDCT, diejenigen von Fossa et al. auf das Ansprechen einer CDCT. (Einhorn 2007; Fossa 1999; Beyer 1996; Motzer 1996)

Demnach scheint für den Erfolg einer HDCT das Therapieansprechen auf eine vorangegangene cisplatinhaltige Therapie, die Höhe der Tumormarker sowie Zahl und Lokalisation der Tumormanifestationen vor Beginn der Salvagebehandlung bedeutsam zu sein. Weitere relevante Faktoren sind die Prognosegruppe nach der IGCCCG-Klassifikation bei Primärdiagnose und die Anzahl vorangegangener Therapieversuche vor Beginn der Salvagebehandlung. (Einhorn 2007) Besonders geringe Erfolgsaussichten einer HDCT bestehen bei Patienten mit progredienter Tumorerkrankung unter laufender cisplatinhaltiger Therapie und bei Patienten mit Rezidiv eines primär mediastinalen NSGCT (PMNSGCT). (siehe Anhang 8.5 und 8.6)

1.3.2 Operative Salvagetherapie

Residualtumorresektion

Bestehen nach durchgeführter Salvagechemotherapie radiologisch nachweisbare Tumorresiduen, sollte bei Patienten mit resektablen Manifestationen außerhalb des ZNS immer eine vollständige Resektion aller Residuen erfolgen. Nur wenn keine komplette Tumorresektion möglich ist bzw. die Tumormarker vor geplanter

Resektion erneut ansteigen, besteht keine Indikation mehr für ein solches Vorgehen. Die Mehrzahl dieser letztgenannten Patienten wird dann keine dauerhafte Remission ihrer Erkrankung mehr erreichen.

„Desperation surgery“

Eine so genannte „desperation surgery“ kann bei Patienten mit fehlender Markernormalisierung nach einer Salvagechemotherapie durchgeführt werden bzw. bei Patienten mit singulärer, gut resektabler Tumormanifestation, bei denen alle chemotherapeutischen Behandlungsmaßnahmen ausgeschöpft sind.

Spätrezidive

Da Spätrezidive nach mehr als zwei Jahren nur wenig sensibel auf Chemotherapie sind, sollten diese Patienten möglichst mittels einer vollständigen Tumorresektion behandelt werden.

1.3.3 Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie wird ergänzend durchgeführt bei Patienten mit cerebraler Metastasierung und mit Skelettmetastasen.

1.4 Paclitaxel

Paclitaxel ist seit Ende der 90er Jahre eine etablierte Substanz in der Salvagetherapie von GCT, das eine Aktivität trotz erfolgloser cisplatinhaltiger Therapie zeigt. Paclitaxel ist somit für cisplatinrefraktäre Patienten eine aussichtsreiche Substanz, die in der Kombinationschemotherapie bei einigen refraktären GCT eine komplette Remission erzielen konnte. (Kondagunta 2005; Motzer 2000a)

Paclitaxel wird im Rahmen einer CDCT sowohl bei Patienten mit günstigen als auch mit ungünstigen Prognosefaktoren eingesetzt. Im Rahmen einer HDCT wird es in der Induktionschemotherapie und in begrenztem Umfang auch in dosiseskalierten Schemata eingesetzt. (Margolin 2005; McNeish 2004; Rick 2001; Motzer 2000b)

Eine Therapie mit Paclitaxel hat häufig hämatologische und neurologische Nebenwirkungen. (Kollmannsberger 2006; Bokemeyer 1998) Außer der

synergistischen Wirkung ist Paclitaxel gut für eine Kombinationschemotherapie geeignet, da es keine Nephro- und keine Ototoxizität zeigt.

1.5 Therapieassoziierte Toxizitäten in der HDCT

Zu Beginn der HDCT-Ära bestand eine inakzeptable therapieassoziierte Letalität. Diese konnte im Laufe der Zeit auf maximal drei Prozent gesenkt werden und ist damit nicht wesentlich höher als unter CDCT. (Beyer 2003)

1.5.1 Akute hämatologische und Organtoxizitäten

Die Einführung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren und der Einsatz peripherer Blutstammzellen konnten die Neutropeniephase nach HDCT deutlich verkürzen. Ernsthafte Komplikationen auf Grund der myelotoxischen Wirkung der HDCT treten dadurch seltener auf. Allerdings stellen Infektionen immer noch die häufigste unerwünschte Nebenwirkung einer HDCT dar, so dass eine entsprechende Supportivmedizin wichtig zur Vermeidung lebensbedrohlicher Verläufe ist.

Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, Alopezie, Myalgie, Schwäche und emotionaler Stress sind weitere allgemeine Symptome, die häufig und insbesondere unter HDCT auftreten. Diese sind allerdings durch entsprechende Supportivmaßnahmen meist gut beherrschbar. Neben diesen Allgemeinsymptomen kommen gonadale Toxizität, Nephrotoxizität, Ototoxizität und Neurotoxizität als weitere akute Nebenwirkungen vor. Das Ausmaß und die Reversibilität der akuten Organtoxizitäten sind von der kumulativen Zytostatikadosis und dem verwendeten Regime der HDCT abhängig. Organtoxizitäten an Schleimhäuten, Darm und Nieren stellen die wesentlichen dosislimitierenden Nebenwirkungen nach einer HDCT dar.

1.5.2 Spättoxizitäten

Langzeitnebenwirkungen sind als relevante Parameter bei der Beurteilung eines Therapieverfahrens einzubeziehen, da diese die Prognose und den Nutzen kurativer Behandlungskonzepte schmälern können. Nach Chemotherapie von GCT scheint insbesondere eine erhöhte Inzidenz der Leukämie zu bestehen, wie

sie gehäuft nach hohen kumulativen Etoposiddosen beobachtet wurden. (Jakob 1998)

Nach Chemotherapie von GCT wurde weiterhin ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beobachtet, möglicherweise vermittelt durch eine Steigerung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie und Hypertonie. (Meinardi 2000) Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines metabolischen Syndroms und stattgehabter Chemotherapie berichtet. (Haugnes 2007) Es wird eine Beziehung des Auftretens dieser Toxizitäten mit der Intensität der Behandlung und insbesondere mit der Höhe der applizierten Cisplatinosis vermutet. (Haugnes 2008)

Weiterhin ist die unvollständige Erholung der Spermatogenese eine häufige persistierende Therapienebenwirkung bei intensiv behandelten Patienten. (Jakob 1998) Aus diesem Grund ist es notwendig die meist jungen Patienten vor Therapiebeginn über diese Toxizität aufzuklären und die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Sperma anzubieten.

1.5.3 Lebensqualität

Um das Ausmaß von Nebenwirkungen einer aggressiven Therapie vollständig zu erfassen, sollten, außer objektivierbaren Parametern, auch subjektive Beeinträchtigungen und insbesondere Beeinträchtigungen der subjektiv empfundenen Lebensqualität erfasst werden.

Zur Evaluation der mehrdimensionalen Lebensqualität von Krebspatienten haben sich als Instrumente der „EORTC-QLQ-C30“ Fragenbogen und der „FACT“ Fragebogen durchgesetzt. (Aaronson 1993; Cella 1993)

2 Zielsetzungen

In der vorliegenden Arbeit soll in einer retrospektiven Analyse die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer sequentiellen HDCT bei Patienten mit rezidierten und/oder refraktären NSGCT und ungünstigen Prognosemerkmalen untersucht werden. Alle Patienten hatten in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie des Universitätsklinikums Marburg eine solche Therapie, bestehend aus den Medikamenten Paclitaxel, Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (Tax-HD-PEI) erhalten, gefolgt - sofern indiziert und durchführbar - von einer anschließenden Residualtumorresektion.

Besonderes Augenmerk lag bei der Analyse auf der Beantwortung folgender Fragen:

- **Konnte eine HDCT mit Tax-HD-PEI bei diesem intensiv vorbehandelten Patientenkollektiv durchgeführt werden? Waren Dosisanpassungen erforderlich, und falls ja, in welchem Umfang?**
- **Welches waren die Remissionsraten bei Patienten mit cisplatinrefraktären und/oder rezidierten NSGCT, und wie waren die Überlebensraten dieser Patienten in Bezug auf ereignisfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben?**
- **Wie waren die Ergebnisse nach Tax-HD-PEI bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren im Vergleich zu publizierten Daten bei vergleichbaren Patientenkollektiven?**
- **Können Patientengruppen identifiziert werden, die von einer Therapie mit Tax HD-PEI in besonderem Umfang profitieren?**
- **Welche Akut- und Spättoxizitäten waren mit der HDCT mit Tax-HD-PEI verbunden?**
- **In welcher Weise beeinflusste die Behandlung die Lebensqualität der Patienten?**

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv der Analyse

In der vorliegenden Arbeit wurden 18 Patienten mit chemotherapierefraktären und/oder rezidierten NSGCT retrospektiv analysiert, die von April 2003 bis Juni 2006 am Universitätsklinikum Marburg eine Salvagechemotherapie mit Paclitaxel in Kombination mit konventionell dosiertem Cisplatin und hoch dosiertem Etoposid und Ifosfamid (Tax-HD-PEI) erhalten hatten. Vor Beginn der Salvageherapie wurde die Diagnose eines rezidierten oder refraktären Keimzelltumors histologisch oder durch Nachweis progressiver Tumormarkererhöhungen gesichert und folgende Diagnostik durchgeführt: Laboruntersuchungen mit Bestimmung von AFP, HCG, LDH, Blutbild sowie Bestimmung der Nierenfunktion und Routineparameter, EKG, CT des Thorax und des Abdomens und bei entsprechendem Verdacht ein MRT des Schädels und/oder eine Knochenszintigraphie. Zur Indikationsstellung einer pulmonalen Resektion war die Bewertung der Lungenfunktion notwendig. Während Durchführung der Therapie wurden die Laboruntersuchungen wiederholt und mindestens vor jedem Behandlungszyklus die Tumormarker bestimmt.

3.2 Therapie

Einzelheiten zum Einsatz des Therapieschema TAX-HD-PEI im Rahmen der Primärtherapie von Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren wurden bereits von Hartmann et al. veröffentlicht. (Hartmann 2007)

3.2.1 Induktionschemotherapie

Nach Rezidivdiagnose oder bei Diagnose einer, auf die vorangegangene CDCT refraktären Erkrankung erfolgte zunächst die Applikation einer Induktionschemotherapie. Diese wurde mit PEI oder TI durchgeführt. Das PEI Schema wurde mit folgender kumulativer Dosierung verteilt über fünf Tage gegeben: Cisplatin (Platinex^R, Bristol-Meyers Squibb, München) 100 mg/m²,

Etoposid (Etopophos^R, Bristol-Meyers Squibb, München) 375 mg/m² und Ifosfamid (Holoxan^R, Baxter Oncology, Halle) 6 g/m². Das TI Schema beinhaltete die Gabe von Paclitaxel (Taxol^R, Bristol-Meyers Squibb, München) 225 mg/m² i.v. über drei Stunden am Tag 1 und Ifosfamid 5g/m² i.v. über 24 Stunden von Tag 1 bis Tag 2. Sieben Tage nach Beginn des PEI Schemas bzw. fünf Tage nach Beginn des TI Schemas erhielten die Patienten zur Mobilisation peripherer hämatopoetischer Stammzellen den Wachstumsfaktor Granulozyten-stimulierender Faktor in einer Dosierung von 10 µg/kg KG/Tag (G-CSF, Neupogen^R, Amgen, München). Autologe hämatopoetische Stammzellen (PBSC) wurden anschließend über eine Leukapherese gesammelt und kryokonserviert aufbewahrt. Ziel der Leukapherese war es mindestens 6 x 10⁶ CD34+-Zellen/kg KG zu sammeln. Das Vorgehen bei der Mobilisation und Separation von PBSC wurde ausführlich von Schwella et al. publiziert. (Schwella 1998)

3.2.2 Sequentielle HDCT mit Tax-HD-PEI

Im Anschluss an die Gewinnung von PBSC wurden drei Zyklen einer HDCT durchgeführt mit jeweils 225 mg/m² Paclitaxel am Tag -6 und jeweils kumulativen Dosierungen von Cisplatin 100 mg/m², Etoposid 750 mg/m² und Ifosfamid 10 g/m² an den Tagen -6 bis -2. Zur Verkürzung der Aplasiephase erfolgte am Tag 0 die Rückgabe von PBSC in einer Dosierung von mindestens 2 x 10⁶ CD34+-Zellen/kg KG. Die jeweiligen Zyklen wurden im Abstand von 21 bis 28 Tagen wiederholt. Das Therapiekonzept ist in Abbildung 3.2:1 und Tabelle 3.2:1 nochmals schematisch dargestellt. Abweichungen von diesem Therapieschema waren wie folgt erforderlich: bei einer Nierenfunktionseinschränkung erfolgte eine Dosisanpassung, eine verzögerte Rekonvaleszenz konnte einen verlängerten Zyklenabstand erfordern, und Komplikationen im Therapieverlauf konnten zu einer Dosismodifikation oder einem vorzeitigen Therapieabbruch führen.

3.2.3 Applikation und Supportivmedizin

Der im Folgenden beschriebene Therapieplan befindet sich in tabellarischer Form im Anhang unter 8.7. Paclitaxel wurde i.v. über drei Stunden unter Monitorüberwachung appliziert, nachdem vorher jeweils eine Ampulle Dimetidenmaleat (Fenistil^R, Novartis Consumer Health, München) und Ranitidin

(Ranitic^R, Hexal, Holzkirchen) zur antiallergischen Prophylaxe gegeben worden war. Cisplatin wurde über 30 Minuten, Etoposid über eine Stunde und Ifosfamid über zwei Stunden i.v. transfundiert. Zur Uroprotektion erhielten die Patienten Mesna (Uromitexan^R, Baxter Oncology, Halle) unmittelbar vor Beginn der Ifosfamidapplikation 1000 mg als Kurzinfusion und 3 g/24 Stunden i.v. bis zum Ende der Ifosfamidgabe. Außerdem wurde am Tag vor Beginn der HDCT bis einschließlich ein Tag nach Ende der HDCT (Tag -7 bis Tag -1) eine forcierte Hydratation mit einer Vollelektrolytlösungen 3000 ml/m² bzw. am Tag -7 und am Tag -1 mit 1500 ml/ m² durchgeführt. Allopurinol (Allopurinol Hexal^R, Hexal, Holzkirchen) 300 mg/Tag p.o. wurde gegeben zur Verhinderung einer Hyperurikämie beginnend am Tag -7 bis einschließlich Tag -2.

Eine antiemetische Prophylaxe während der HDCT (Tag -6 bis Tag -2) erfolgte mit Lorazepam (Tavor^R, Weyth Pharma, Münster) 1 mg p.o. morgens und abends und mit Dexamethason (Fortecortin^R, Merck Pharma, Darmstadt) 20 mg und Granisetron (Kevatril^R, Roche, Grenzach-Wyhlen) 3 mg jeweils als Kurzinfusion vor der Cisplatingabe. Als Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten ab Tag -7 Amphotericin B (Ampho-Moronal^R, Dermapharm, Grünwald) 24 ml/Tag i.v. bis die Zahl der Leukozyten auf > 1000/μl angestiegen war. Eine zusätzliche empirische Antibiotikagabe mit Ceftriaxon (Rocephin^R, Roche, Grenzach-Whylen) und Gentamicin (Refobacin^R, Merck Pharma, Darmstadt) wurde gegeben, wenn während der Neutropenie die Körpertemperatur auf > 38,3°C angestiegen war. Erfolgte keine Entfieberung oder trat erneut Fieber innerhalb von 48 Stunden auf, wurde die Antibiotikagabe umgestellt auf Vancomycin (Vancomycin Hexal^R, Hexal, Holzkirchen) und Meropenem (Meronem^R, Astra Zeneca, Wedel), und bei entsprechendem klinischen Verdacht einer Pilzinfektion zusätzlich Fluconazol (Fluconazol Hexal^R, Hexal, Holzkirchen) oder Voriconazol (VFEND^R, Pfizer Pharma, Karlsruhe) verabreicht.

Bei einem Hb-Wert < 8 g/dl und bei einem Thrombozytenwert von < 10.000/μl wurden die Patienten außerdem mit bestrahlten und leukozytendepletierten Erythrozyten- bzw. Thrombozytenkonzentraten substituiert.

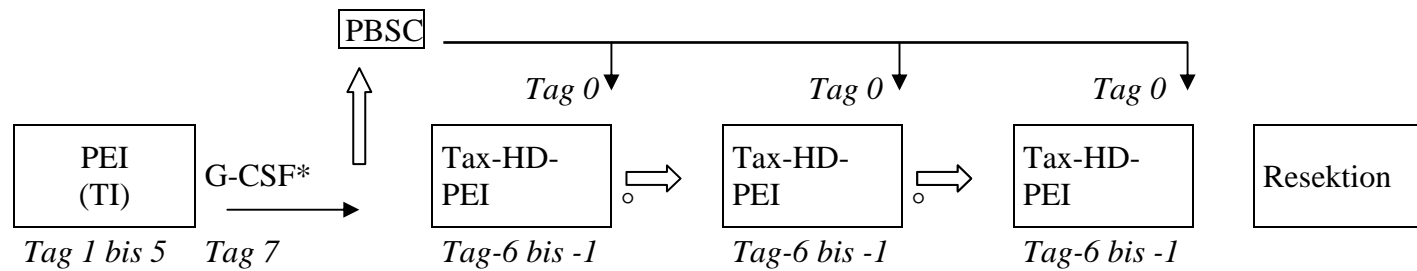
Während der Neutropenephase bis zur Regeneration der Granulopoese wurden die Patienten in einem Ein- oder Zweibettzimmer mit Umkehrisolation untergebracht und körperhygienische Maßnahmen zur Verringerung der

Keimbesiedlung beachtet. Dazu gehörten der regelmäßige Wechsel von Kleidung und Bettwäsche, tägliche Ganzkörperwäsche, Hautschutz mit rückfettenden Salben und Hautschutz durch Verzicht auf Rasur, regelmäßige Mundspülung und Verzicht auf Speisen, die nicht keimarm sind. Bei einer ausgeprägten Mukositis wurde der Patient parenteral ernährt. Analgetika wurden nach Bedarf entsprechend des WHO-Stufenschemas verabreicht. (Preiß 2006)

3.2.4 Residualtumorresektionen nach Abschluss von Tax-HD-PEI

Im Anschluss an die HDCT mit Tax-HD-PEI war bei Patienten mit partieller Remission und Normalisierung initial erhöhter Tumormarker eine Residualtumorresektion vorgesehen. Bei Patienten ohne Normalisierung der Tumormarker, aber mit vollständig resektabel erscheinenden Tumorresiduen wurde eine so genannte „desperation surgery“ angestrebt. Bei Patienten mit multiplen Residuen erfolgte das chirurgische Vorgehen sequentiell, zunächst mit der Resektion der abdominellen Residuen, danach der pulmonalen Residuen, und schließlich erfolgte die Resektion der Residuen an anderen Lokalisationen. Patienten mit cerebraler Metastasierung erhielten eine Ganzhirnbestrahlung mit 40 Gy.

Abbildung 3.2:1: Therapieverlauf



* G-CSF: 10 µg/kg KG/Tag, ° Zyklusabstand erfolgte alle 21 bis 28 Tage

Tabelle 3.2:1: Therapieplan

Zyklus	Regime	Tag	Medikamente
1	PEI	1 bis 5	Cisplatin 20 mg/m ² /Tag über eine Stunde, Etoposid 75 mg/m ² /Tag, Ifosfamid 1,2 g/m ² /Tag über zwei Stunden, Uroprotektion
	oder TI	1 bis 2	Paclitaxel 225 mg/m ² über drei Stunden, antiallergische Protektion, Ifosfamid 5 g/m ² über 24 Stunden
2,3,4	TaxHDPEI*	-6 bis -2	Paclitaxel 225 mg/m ² über drei Stunden, antiallergische Protektion
		0	Cisplatin 100 mg/m ² abs., Antiemese, Etoposid 750 mg/m ² abs., Ifosfamid 10 g/m ² abs., Uroprotektion
			PBSC-Übertragung, ≥ 2x 10 ³ CD34+-Zellen/kgKG

*Therapieplan siehe Anhang 8.7

3.3 Nachbeobachtung

Die erste Nachsorge wurde in der Regel sechs Wochen nach Abschluss der HDCT vorgenommen und danach im ersten Jahr vierteljährlich und ab dem zweiten Jahr halbjährlich. Das Nachsorgeschema ist in Tabelle 3.3:1 dargestellt. Bei jeder Nachsorgeuntersuchung erfolgten die Erhebung der Anamnese, eine klinische Untersuchung, die Bestimmung der Tumormarker AFP, HCG und LDH und ein CT des Thorax und des Abdomens. Die erste Nachsorgeuntersuchung umfasste zusätzlich die Bestimmung der Kreatininclearance. Eine jährliche Sonographie des kontralateralen Hodens wurde ab dem zweiten Jahr durchgeführt. Bei bestehender klinischer Indikation wurden zusätzlich ein MRT des Schädels und/oder eine Skelettszintigraphie veranlasst. Während der Nachbeobachtungszeit erfolgte eine regelmäßige Kontaktaufnahme mit dem niedergelassenen Arzt. Außerdem wurde der Lebensqualitätsbogen im ersten Jahr nach HDCT an die Patienten verschickt und diese gebeten, ihre Lebensqualität entsprechend zu beurteilen.

Tabelle 3.3:1: Nachsorgeplan

Nachsorgeschema	Im 1. Jahr		ab 2. Jahr
	Nach 6 Wo.	alle 3 Mo.	alle 6 Mo.
Anamnese und klinische Untersuchung	x	x	x
Tumormarker (AFP, HCG, LDH)	x	x	x
Kreatininclearance	x		
CT-Thorax	x	x	x
CT-Abdomen	x	x	x
Sono.-Hoden			jährlich
Skelettszintigraphie/MRT-Schädel	bei klinischer Indikation		

Abkürzungen (Abk.): Mo. = Monat; Sono. = Sonographie; Wo. = Woche

3.4 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden mit Hilfe eines standardisierten Dokumentationsbogens (siehe Anhang 8.8) retrospektiv erhoben und im April 2007 ausgewertet. Die Patientendaten wurden mittels einer Identifikationsnummer in anonymisierter Form dokumentiert und anschließend ebenso in eine elektronische Datenbank eingegeben und analysiert (StatisticaTM Software, Statsoft, Tulsa, USA).

3.4.1 Struktur des Dokumentationsbogens

Der Dokumentationsbogen diente der Erfassung der Phase vor Durchführung der HDCT, einschließlich Rezidivdiagnose, der Erfassung des Verlaufs während der Durchführung der Salvagetherapie mit Tax-HD-PEI, der sich anschließenden Therapie und der Nachbeobachtungszeit. Gemäß diesen Zeitabschnitten gliedert sich der Dokumentationsbogen.

Erstdiagnose, Primärtherapie und Salvagetherapie

Die Erstdiagnose wurde beschrieben mit Diagnosezeitpunkt, Histologie und Lokalisation des Primärtumors, Ausmaß der Metastasierung und Höhe der Tumormarker HCG, AFP und LDH.

Angaben zur Primärtherapie und Salvagetherapie umfassten Daten über Zeitpunkt, Art, Intensität und maximales Therapieansprechen der durchgeführten Therapiemaßnahmen (chirurgisch, strahlentherapeutisch und/oder chemotherapeutisch). Abschließend wurde ein Progress/Rezidiv, definiert nach festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 3.5), mit Datum erfasst.

Salvagetherapie mit Tax-HD-PEI

Die folgenden Abschnitte ermöglichten eine Beschreibung der Patientencharakteristika zur Zeit der Indikationsstellung zur HDCT. Dazu wurden Daten erfasst zum Erkrankungsstatus, Allgemeinzustand des Patienten, Verlauf der Induktionschemotherapie und zur Durchführung der Apheresen.

Es folgte die Dokumentation des Verlaufs der drei Zyklen der HDCT mit Erfassung der akuten Toxizitäten. In einer Zwischenevaluierung wurde das Therapieansprechen nach dem ersten Zyklus der HDCT mit Tax-HD-PEI

dokumentiert. Außerdem wurden die stationären Aufenthalte ab dem Beginn der HDCT bis zu 12 Wochen danach erfasst.

Evaluierung nach HDCT

Die Nachsorge der Patienten wurde im Dokumentationsbogen beschrieben mit Angaben über adjuvante Therapien, den Erkrankungsverlauf und Gesundheitszustand des Patienten. Dementsprechend wurden das Therapieansprechen, das Eintreffen eines negativen Ereignisses und das Vorkommen von Spättoxizitäten erfasst.

3.4.2 Erfassung der Lebensqualität

Vor, während und nach der HDCT wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten durch den Karnofsky Performance Index möglichst objektiv durch einen der behandelten Ärzte abgeschätzt und dokumentiert. (Karnofsky 1948) (siehe Anhang 8.9) Diese Daten wurden durch eigene Angaben der Patienten zu ihrer Lebensqualität ergänzt. Dazu erhielten die Patienten im Rahmen der Nachsorgezeit den Lebensqualitätsfragebogen der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC-QLQ-C30) im ersten Jahr nach erfolgter HDCT zugeschickt. (Aaronson 1993) (siehe Anhang 8.10) Dieser international validierte Lebensqualitätsfragebogen wurde entwickelt für die multidimensionale Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten und enthält 30 Fragen. Eine deutsche Version des Fragebogens ist seit 1993 erhältlich und auf Validität und Vergleichbarkeit geprüft.

3.5 Zielvariablen und Deskription nach Prognosefaktoren

3.5.1 Zielvariablen

Bei der Auswertung der Daten war die primäre Zielvariable das progressionsfreie Überleben. Als weitere, sekundäre Zielvariablen wurden das Gesamtüberleben, das ereignisfreie Überleben, die Remissionsraten, die therapieassoziierte Toxizität und die Lebensqualität herangezogen.

Das progressionsfreie Überleben erfasste die Dauer vom Beginn der HDCT bis zum Nachweis eines Progress/Rezidives bzw. bis zur letzten Nachbeobachtung.

Das Gesamtüberleben kennzeichnete den Zeitraum vom Beginn der HDCT bis zum Tod des Patienten aus jeglichen Ursachen bzw. bis zur letzten Nachbeobachtung.

Das ereignisfreie Überleben erfasste den Zeitraum vom Beginn der HDCT bis zum Nachweis eines negativen Ereignisses bzw. bis zur letzten Nachbeobachtung. Ein negatives Ereignis wurde definiert als ein Progress/Rezidiv, schwere therapieassoziierte Toxizitäten, Therapieabbruch oder Tod aus jeglicher Ursache.

3.5.2 Deskription nach Prognosefaktoren

Um die Wirksamkeit von Tax-HD-PEI bei Patienten mit sehr ungünstiger Prognose unter den zur Zeit verfügbaren Therapiestrategien darstellen zu können, wurde das Therapieansprechen entsprechend bekannter Prognosefaktoren beschrieben. Dies umfasste das jüngste Ansprechen auf cisplatinhaltige Chemotherapie, das Ansprechen auf die Primärtherapie und die Darstellung der Patienten entsprechend der bekannten Prognosescores für eine HDCT in der Salvagetherapie. (Einhorn 2007; Beyer 1996) (siehe Anhang 8.5 und 8.6)

Außerdem wurden die individuellen Patientenverläufe der Patienten mit sehr ungünstiger Prognose dargestellt. Dies umfasste Patienten mit mindestens einem der folgenden ungünstigen Prognosemerkmalen: ein Beyer Score > 2 , einen HCG-Wert von > 1.000 IU/l, einen AFP-Wert von > 1.0000 kU/l, einen absolut cisplatinrefraktären GCT, eine cerebrale Metastasierung oder ein PMNSGCT.

3.6 Verwendete Definitionen

Eindeutige und einheitliche Definitionen ermöglichten die Interpretation der Patientencharakteristika und deren Tumorverläufe. (Preiß 2006)

3.6.1 Definitionen zur Beurteilung des Therapieansprechens

Die folgenden Parameter definierten das maximal erreichte Tumoransprechen einer Therapie: Eine klinische komplette Remission („clinical complete remission“: cCR) kennzeichnete das völlige Fehlen eines Tumornachweis durch klinische, laborchemische sowie radiologische Zeichen nach alleiniger Durchführung einer Chemotherapie. Eine pathologisch dokumentierte komplette Remission („pathologic complete remission“: pCR) bedeutete eine Tumorfreiheit nach einer vollständigen Resektion eines nichtvitalen Tumors (Nekrose oder Fibrose), oder eines reifen Teratoms. Eine chirurgisch erzielte komplette Remission („surgical complete remission“: sCR) lag vor, wenn eine Tumorfreiheit nach vollständiger Resektion eines vitalen Tumors oder eines unreifen Teratoms erreicht wurde.

Die markernegative **partielle Remission** (PRm-) definierte einen Rückgang der radiologisch bestimmbaren Tumorlast um mindestens die Hälfte und einer Normalisierung der Tumormarker HCG und AFP. Eine markerpositive **partielle Remission** (PRm+) lag vor bei einem radiologisch gesicherten Rückgang der Tumorlast um mindestens die Hälfte und fortbestehenden erhöhten Werten von HCG und AFP oder ein Abfall der Tumormarker um mindestens 90% und ein radiologisch gesicherter Rückgang der Tumorlast um weniger als die Hälfte.

Eine radiologisch nachweisbare Zunahme von mindestens 25% der Tumormanifestation oder ein Anstieg der Tumormarker um mehr als 10% entsprach einer Progression („**progressive disease**“: PD).

Ein stabiler Tumorstatus („**stable disease**“: SD) lag vor bei keiner oder einer geringfügigen Veränderung der Tumorparameter.

Die Tumormarker wurden als normwertig bezeichnet bei einem Wert von < 15 ng/ml für AFP, < 5 mIU/ml für HCG und < 240 U/l für LDH.

3.6.2 Definitionen zum Cisplatinansprechen

Das Tumorsprechen wurde als „cisplatin-sensibel“ definiert, wenn nach cisplatinhaltiger Chemotherapie eine Remission von zumindest SD oder besser über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen erzielt worden war. Ein „cisplatin-refraktärer“ Tumor lag vor, wenn dieser nach einer Remission von zumindest SD unter einer cisplatinhaltigen Chemotherapie innerhalb von vier Wochen erneut in eine Progression überging. Tumore wurden als „absolut cisplatin-refraktär“ bezeichnet, wenn diese trotz cisplatinhaltiger Chemotherapie ein progredientes Wachstum gezeigt hatten.

3.6.3 Beurteilung der Toxizitäten und des Allgemeinzustands

Die aufgetretenen therapieassoziierten Toxizitäten wurden modifiziert nach den Common Toxicity Criteria der National Cancer Institute, USA in Grad I - IV erfasst. (National Cancer Institute 1999) (siehe Anhang 8. 11)

3.7 Deskription der Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität entspricht den Vorgaben der EORTC und wird im EORTC-QLQ-C30 über die folgenden Funktionsebenen definiert: „physical functioning“ (Items 1 bis 5), „role functioning“ (Items 6 und 7), „emotional functioning“ (Items 21 bis 24), „cognitive functioning“ (Items 20 und 25) und „social functioning“ (Items 26 und 27).

Ergänzend werden die Patienten über ihren allgemeinen Gesundheitszustand, ihre Lebensqualität (Items 29 und 30) und über finanzielle Schwierigkeiten durch ihre Erkrankung (Item 28) befragt. Außerdem werden körperliche Symptome erfasst: Müdigkeit (Items 10, 12 und 18), Übelkeit und Erbrechen (Items 14 und 15), Schmerzen (Items 9 und 19), Kurzatmigkeit (Item 8), Schlafstörungen (Item 11), Appetitverlust (Item 13), Verstopfung (Item 16) und Durchfall (Item 17).

Die Auswertung des Lebensqualitätsfragebogens erfolgte entsprechend den Algorithmen von Fayers et al.. (Fayers 1995) Dazu wurden die Itemrohwerte addiert, durch die subskalenspezifischen Itemanzahl dividiert und die erhaltenen Werte linear transformiert. Die erhaltenen Werte wurden aufgerundet auf 10¹. Die Subskalengesamtwerte konnten von 0 bis 100 reichen. Dabei entsprachen hohe Werte, jeweils bezogen auf die beschriebenen Dimensionen, einem guten

Funktionsniveau, einem guten allgemeinen Gesundheitszustand, einer hohen Lebensqualität, ausgeprägten finanziellen Schwierigkeiten durch die Erkrankung und ausgeprägten körperlichen Symptomen.

Die erfasste Lebensqualität der Patienten wurde mit einer männlichen Referenzbevölkerung im Alter zwischen 18 und 49 Jahren verglichen. Die Daten der Referenzbevölkerung wurden aus der norwegischen Gesamtbevölkerung in einer repräsentativen Studie mit 1965 Teilnehmern erfasst. (Hjermstad 1998)

Eine Differenz der Subskalengesamtwerte von 10 Punkten wurde als relevant für die subjektive Befindlichkeit gewertet. (Huddart 2005)

3.8 Statistische Analyse

Patientencharakteristika und Erkrankungsverläufe wurden deskriptiv beschreiben. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben, das ereignisfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode errechnet. (Kaplan und Meier 1958) Zur Datenanalyse wurde die StatisticaTM Software (Statsoft, Tulsa, USA) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Charakteristika bei Erstdiagnose und Primärtherapie

Die Erstdiagnose eines NSGCT wurde bei den Patienten zwischen April 1999 und September 2005 gestellt.

Alle Patienten hatten bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Diese entsprach gemäß der IGCCCG-Klassifikation bei 1/18 (6%) Patienten der „good-risk“ Kategorie, bei 4/18 (22%) Patienten der „intermediate-risk“ Kategorie und bei 12/18 (67%) Patienten der „poor-risk“ Kategorie. Bei 1/18 (6%) Patienten mit fehlenden nicht-pulmonalen viszerale Metastasen war auf Grund unbekannter Tumormarkerkonstellation keine Einordnung gemäß der IGCCCG-Klassifikation möglich.

Die Histologie ergab bei allen Patienten einen NSGCT. Darunter befanden sich 1/18 (6%) Patienten mit einem reinen reifen Teratom und 1/18 (6%) Patienten mit einem reifen Teratom mit seminomatösen Anteilen.

Ein gonadaler Primärtumor lag bei 13/18 (72%) Patienten vor. Einen extragonadalen Ursprung hatte der GCT bei 4/18 (22%) Patienten, der bei drei Patienten retroperitoneal und bei einem Patienten mediastinal gelegen war. Bei einem Patienten war die Lokalisation des Primärtumors nicht bekannt.

Bei Diagnosestellung war mindestens ein Tumormarker bei 17/18 (94%) Patienten erhöht. Die Tumormarkerwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren bei 1/18 (6%) Patienten unbekannt. HCG-Werte von mehr als 50.000 U/L traten bei 8/18 (44%) Patienten auf und AFP-Werte von mehr als 10.000 ng/ml bei 2/18 (11%) Patienten. Alle Patienten hatten eine cisplatinhaltige Primärchemotherapie entweder mit PEB oder PEI erhalten.

Die entsprechenden Patientencharakteristika sind in Tabelle 4.1:1 wiedergegeben.

Tabelle 4.1:1: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose

	n/18	%
Datum der Erstdiagnose		
Range	06/99 - 09/05	
Histologie		
Seminom	0	
Nicht-Seminom	18	100
- Seminom + reifes Teratom	1	6
- reifes Teratom	1	6
primärer Tumorsitz		
gonadal	13	72
extragonadal	5	28
- retroperitoneal	3	17
- mediastinal	1	6
- unbekannt	1	6
Tumormarker		
HCG		
< 10 U/L	1	6
10 - 1.000U/L	4	22
> 1.000U/L	12	67
unbekannt	1	6
AFP		
< 10 ng/ml	9	50
10 - 1.000 ng/ml	6	33
> 1.000 ng/ml	2	11
unbekannt	1	6
LDH		
< 240 U/L	6	33
> 240 U/L	11	61
unbekannt	1	6

	n/18	%
IGCCCG-Klassifikation		
good	1	6
intermediate	4	22
poor	12	67
unbekannt	1	6

4.1.2 Charakteristika vor Applikation von Tax-HD-PEI

Die untersuchten Patienten hatten ein medianes Alter von 31 Jahren (Range 23 – 49 Jahre). Tax-HD-PEI erhielten 13/18 (72%) Patienten als erste Salvagetherapie, und 5/18 (28%) Patienten als zweite bzw. nachfolgende Salvagetherapie.

Im Median hatten die Patienten bereits 4 cisplatinhaltige Chemotherapiezyklen vor Beginn der hier untersuchten Salvagetherapie erhalten (Range 2 – 8 Zyklen).

In Bezug auf das Ansprechen auf die cisplatinhaltige Chemotherapie lag bei 6/18 (33%) Patienten eine sensitive Erkrankung, bei 10/18 (56%) Patienten eine refraktäre Erkrankung und bei 2/18 (11%) Patienten eine absolut refraktäre Erkrankung vor. Das mediane progressionsfreie Intervall nach Beendigung der Primärtherapie betrug 1 Monat (Range 0 - 9,5 Monate). Ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Primärtherapie erlitten 15/18 (83%) Patienten.

Zum Zeitpunkt des Progresses/Rezidives zeigten alle Patienten eine fortgeschritten metastasierte Tumorerkrankung. Eine Metastasierung in mindestens drei unterschiedliche Regionen lag bei 11/18 (61%) Patienten vor, extrapulmonale Tumormanifestationen hatten 8/18 (44%) Patienten, darunter befanden sich 2/8 (25%) Patienten mit cerebraler Metastasierung. Die übrigen Patientencharakteristika zum Zeitpunkt vor Beginn der HDCT sind in Tabelle 4.1:2 dargestellt.

Tabelle 4.1:2: Patientencharakteristika bei Indikationsstellung zu Tax-HD-PEI

	n/18	%
Alter		
Median [Jahre]	31	
Range [Jahre]	23 – 49	
Metastasenlokalisation		
Abdomen	11	61
Mediastinum	11	61
Lunge	10	56
Leber/ZNS/Skelett	8	44
Tumormarker		
HCG		
< 10 U/L	4	22
10 - 1.000 U/L	12	67
> 1.000 U/L	2	11
Range [U/L]	2 - 6.275	
AFP		
< 10 ng/ml	13	72
10 - 1.000 ng/ml	4	22
> 1.000 ng/ml	1	6
Range [U/L]	2 - 10.173	
LDH		
< 240 U/L	13	72
> 240 U/L	5	28
Range [U/L]	126 – 892	

	n/18	%
Anzahl metastasierter Regionen		
1	1	6
2	6	33
≥ 3	11	61
nur erhöhte Marker	0	
Cisplatinansprechen		
sensibel	6	33
refraktär	10	56
absolut refraktär	2	11
Ansprechen auf PT		
komplette Remission (cCr ,pCR, sCR)	3	17
PRm-	6	33
PRm+ und schlechter	9	50
progressionsfreies Intervall nach PT		
Median [Monate]	1	
Range [Monate]	0 - 9,5	
Salvagechemotherapie vor HDCT		
nein	13	72
ja	5	28
Anzahl cisplatinhaltiger Zyklen		
Median	4	
Range	2 – 8	

Abk.: PT = Primärtherapie

4.2 Therapieverlauf der HDCT mit Tax-HD-PEI

Alle 18 Patienten erhielten einen Zyklus einer konventionell dosierten Induktionschemotherapie. Hierbei wurde bei 4/18 (22%) Patienten das TI Schema eingesetzt, die übrigen 14/18 (78%) Patienten erhielten das PEI Schema als Induktionschemotherapie.

Nach Erhalt der Induktionschemotherapie traten hämatologische Toxizitäten des Grades III oder IV bei 5/18 (28%) Patienten auf. An nicht-hämatologischen Toxizitäten des Grads III oder IV traten bei je einem Patienten Erbrechen und ein Anstieg der Transaminasen auf.

Im Anschluss an die Induktionschemotherapie wurden im Median 1,5 Apheresen pro Patient durchgeführt (Range 1 - 4). Bei allen Patienten konnte eine suffiziente Stammzellkollektion durchgeführt werden.

Alle drei HDCT-Zyklen mit Tax-HD-PEI konnten bei 13/18 (72%) Patienten in voller Dosierung durchgeführt werden. Auf Grund einer vorangegangenen allergischen Reaktion wurde im dritten HDCT-Zyklus bei 1/18 (6%) Patienten auf die weitere Gabe von Paclitaxel verzichtet. Nur zwei von drei geplanten Zyklen mit Tax-HD-PEI wurden bei 4/18 (22%) Patienten durchgeführt, und zwar auf Grund von Nephrotoxizität bei einem Patienten, septischen Komplikationen bei zwei Patienten und ein weiterer Patient verstarb nach dem zweiten Zyklus der HDCT an einem „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS).

Der Zyklenabstand betrug im Median zwischen dem ersten und zweiten Zyklus der HDCT 27 Tage (Range 21 - 41 Tage) und zwischen dem zweiten und dritten Zyklus 29 Tage (Range 24 - 35 Tage). Der Abstand zwischen Zyklus 1 und 2 war bei 5/18 (28%) Patienten länger als die geplanten 28 Tage, zwischen Zyklus 2 und 3 verzögerte sich die geplante Fortführung der Therapie bei 8/14 (57%) Patienten um mehr als diesen Zeitraum. Insgesamt betrug bei 9/18 (50%) Patienten mindestens ein Zyklenabstand mehr als die ursprünglich geplanten 28 Tage.

Eine Residualtumorresektion wurde bei 6/17 (35%) der überlebenden Patienten durchgeführt. Darunter waren vier Patienten mit markernegativer partieller Remission und zwei Patienten mit markerpositiver partieller Remission. Unter den acht Patienten mit markernegativer partieller Remission konnte bei 4/8 (50%) Patienten keine anschließende Residualtumorresektion durchgeführt werden.

Nicht-resektable Residuen fanden sich bei zwei der Patienten, ein Patient war wegen seines stark reduzierten Allgemeinzustands nicht operabel und ein weiterer Patient lehnte die vorgeschlagene Residualtumorresektion trotz bestehender Indikation ab. Unter den drei Patienten mit markerpositiver partieller Remission war bei 1/3 (33%) Patienten keine Resektion möglich.

4.3 Therapieansprechen und Nachbeobachtung

4.3.1 Nachbeobachtungszeit

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17 Monate (Range 4 - 66 Monate). Die Verlaufsbeobachtung wurde bei keinem der 17 überlebenden Patienten auf Grund fehlender Nachsorgeinformationen vorzeitig abgebrochen.

4.3.2 Maximal erreichtes Therapieansprechen nach Tax-HD-PEI

Während der Induktionschemotherapie und unter der anschließenden HDCT mit Tax-HD-PEI war keiner der 18 Patienten progredient.

Im Rahmen der ersten Nachsorge, sechs Wochen nach der Therapie mit Tax-HD-PEI, hatten 5/18 (28%) Patienten eine klinische komplette Remission erzielt, 8/18 (44%) Patienten zeigten eine markernegative partielle Remission, 3/18 (17%) Patienten eine markerpositive partielle Remission und 1/18 (6%) Patient war progredient. Ein Patient war unter der HDCT verstorben, so dass ein Therapieansprechen nicht beurteilt werden konnte.

4.3.3 Residualtumorresektion

Durch eine anschließende Residualtumorresektion wurden 4/8 (50%) Patienten mit markernegativen partiellen Remission tumorfrei. Das Resektat erhielt bei 1/4 (25%) dieser Patienten vitales und bei 3/4 (75%) dieser Patienten avitales Tumorgewebe. Unter den 2/3 (66%) Patienten mit markerpositiver partieller Remission, die durch eine nachfolgende Residualresektion tumorfrei wurden, erhielt das Resektat jeweils bei 1/2 (50%) Patienten vitales und avitales Tumorgewebe.

Am Ende der Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monate) hatten alle 6 Patienten, die eine Residualtumorresektion erhalten hatten, überlebt,

davon 5/6 (83%) Patienten progressfrei, und 1/6 (17%) Patienten erlitt ein Rezidiv nach einer progressfreien Zeit von 4 Monaten. Tabelle 4.3:1 zeigt den individuellen Verlauf der Patienten mit technisch resektablen Residuen.

Unter den 4/18 (22%) Patienten mit marker negativer partieller Remission ohne anschließende Residualtumorresektion lebten 2/4 (50%) Patienten progressfrei nach einer jeweiligen Nachbeobachtungszeit von 13 und 27 Monaten, 1/4 (25%) Patienten erlitt ein Rezidiv nach 5 Monaten und überlebte eine Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten und 1/4 Patienten, der einen PMNSGCT hatte, erlitt nach 14 Monaten ein Rezidiv und verstarb nach 27 Monaten.

Tabelle 4.3:1: Darstellung der Patienten mit technisch resektablen Residuen

UPN	Status n. HDCT	erhöhte Marker	Lokalisation	Histologie	Progress	progressfreies Intervall [Mo.]	Überlebens- status	Nachbeob. [Mo.]
02	PRm-		abdominell, pulmonal	avital	nein		lebt	19
08	PRm-		mediastinal, pulmonal	avital	nein		lebt	9
11	PRm-		abdominell	avital	nein		lebt	9
13	PRm-		pulmonal	vital	ja	4	lebt	4
12	PRm-		*1)		nein		lebt	27
15	PRm-		*2)		nein		lebt	13
03	PRm+	HCG	abdominell, pulmonal	avital	nein		lebt	19
09	PRm+	AFP	abdominell, pulmonal	vital	nein		lebt	66

*1) Patient war nicht operabel wegen reduziertem Allgemeinzustand

*2) Patient lehnte trotz bestehender Indikation ab.

Abk.: Mo. = Monate; Nachbeob. = Nachbeobachtungszeit; n. HDCT = nach HDCT; UPN = „unique patient number“

4.3.4 Nachbeobachtung

Nach der Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monaten) waren 5/18 (28%) Patienten gestorben, davon 1/5 (20%) Patienten [„unique patient number“ (UPN) 04] an therapieassoziierten Toxizitäten. Die übrigen 4/18 (22%) Patienten starben auf Grund eines Progresses bzw. eines Rezidives. Darunter befanden sich die 2/18 (12%) Patienten, die nicht als maximales Therapieansprechen mindestens eine markernegative partielle Remission erreicht hatten. Einer dieser zwei Patienten (UPN 07) hatte eine progrediente Erkrankung trotz durchgeführter HDCT und verstarb nach 20 Monaten. Der andere Patient (UPN 16) erreichte eine markerpositive partielle Remission, erlitt nach 6 Monaten einen erneuten Progress und verstarb nach 10 Monaten. Außerdem verstarben ein Patient (UPN 17) mit einem PMNSGCT, der nach Erreichen einer markernegativen partiellen Remission nach 14 Monaten rezidierte und nach 27 Monaten verstarb, sowie ein Patienten mit einer unbekannten Primärtumorlokalisation (UPN 01), der eine komplette klinische Remission als maximales Therapieansprechen erreicht hatte, nach 5 Monaten rezidierte und nach 16 Monaten verstarb. Dieser letztgenannte Patient (UPN 01) rezidierte als Einziger derjenigen 5/18 (28%) Patienten, die eine klinische komplette Remission als maximales Therapieansprechen erreicht hatten.

Ein Rezidiv erlitten außerdem 1/4 (25%) Patienten (UPN 18) mit einer markernegativen partiellen Remission und 1/2 (50%) Patienten (UPN 13), der eine chirurgische komplette Remission als maximal erreichtes Therapieansprechen erzielt hatte. Der Verlauf aller 18 Patienten nach durchgeführter HDCT mit Tax-HD-PEI ist in Tabelle 4.3:2 als Übersicht dargestellt.

Die Patienten mit einer langfristigen kompletten Remission sind in Tabelle 4.3:3 nochmals separat dargestellt. Darunter befinden sich alle drei Patienten (UPN 03, 10, 11) mit einem retroperitonealen Primärtumor, die nach einer jeweiligen Nachbeobachtungszeit von 19, 36 und 9 Monaten eine andauernde komplette Remission erzielten.

Tabelle 4.3:2: maximal erreichtes Therapieansprechen und Nachbeobachtung

nach HDCT		Resektion		Nachbeobachtung*		
Status	n/18 (%)	Status	n/18 (%)	Rezidiv n/18 (%)	verstorben n/18 (%)	Leben n/18 (%)
CR	5 (28)			1 (6)	1 (6)	4 (22)
PRm-	8 (44)	keine	4 (22)	2 (12)	1 (6)	3 (17)
		pCR	3 (17)	0 (0)	0 (0)	3 (17)
		sCR	1 (6)	1 (6)	0 (0)	1 (6)
PRm+	3 (17)	keine	1 (6)	1 (6)	1 (6)	0 (0)
		pCR	1 (6)		0 (0)	1 (6)
		sCR	1 (6)		0 (0)	1 (6)
PD	1 (6)				1 (6)	0 (0)
Tod *2	1 (6)					

* nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monate (Range 4 - 66 Monate)

*2 therapieassoziierter Tod nach dem zweiten Zyklus Tax-HD-PEI

Tabelle 4.3:3: Darstellung der Patienten mit langfristiger kompletter Remission

UPN	Lokalisation	Remissions- Dauer n. PT [Mo.]	Status n. PT	frühere Salvage Ct.	Ansprechen*	AFP* >1.000 [kU/l]	HCG* >1.000 [IU/l]	Beyer Score	Einhorn Score	Status nach HDCT	Nachbeob.* ² [Mo.]
02	gonadal	3,5	PRm+	/	sensibel	/	/	0	2	pCR	19
03	retroperitoneal	0,5	PRm+	/	refraktär	/	/	1	4	pCR	19
05	gonadal	0,5	PRm-	/	refraktär	/	/	1	4	cCR	8
06	gonadal	4	PRm-	ja	refraktär	/	/	1	5	cCR	53
08	gonadal	9,5	sCR	/	sensibel	/	/	0	?	pCR	9
09	gonadal	11	PRm-	/	refraktär	ja	/	1	2	sCR	66
10	retroperitoneal	2	PRm-	ja	absolut r.	/	ja	4	5	cCR	36
11	retroperitoneal	1	PRm+	/	refraktär	/	/	1	4	pCR	9
14	gonadal	1	PRm-	/	refraktär	/	/	1	4	cCR	19

* Angaben beziehen sich auf die Zeit vor Tax-HD-PEI, *² alle Patienten lebten bei letzter Nachbeobachtung krankheitsfrei

Abk.: absolut r. = absolut refraktär; Ct. = Chemotherapie; Mo. = Monate; Nachbeob. = Nachbeobachtungszeit; n. PT = nach Primärtherapie; UPN = „unique patient number“

4.4 Therapieansprechen nach bekannten Prognosefaktoren

4.4.1 Ansprechen auf cisplatinhaltige Chemotherapie

Unter den 10/18 (56%) Patienten, die einen therapierefraktären Tumor unter konventioneller Chemotherapie gezeigt hatten, lebten zum Zeitpunkt der letzten Evaluation 5/10 (50%) Patienten völlig krankheitsfrei, in anhaltender markernegativer partieller Remission lebten weitere 3/10 (33%) Patienten und einen Progress erlitten 2/10 (20%) Patienten jeweils nach 5 und 6 Monaten. Eine komplette Remission nach alleiniger Tax-HD-PEI konnten 3/10 (33%) dieser Patienten erzielen und 2/10 (20%) Patienten wurden durch eine anschließende Residualtumorresektion krankheitsfrei.

Unter den 2/18 (11%) Patienten mit absolut cisplatinrefraktärem Tumor erreichte 1/2 (50%) Patienten (UPN 10) durch alleinige Therapie mit Tax-HD-PEI eine anhaltende dauerhafte komplette Remission für mindestens 36 Monate und 1/2 (50%) Patienten (UPN 04) verstarb unter dem zweiten Zyklus an therapieassoziierten Toxizitäten.

Es zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Range 8 – 66 Monate) ein rezidivfreies Überleben bei immerhin 9/12 (75%) Patienten mit cisplatinrefraktärer oder sogar absolut cisplatinrefraktärer Erkrankung.

4.4.2 Einhorn Score

Das maximal erreichbare Ansprechen der 7/18 (39%) Patienten, die einen der von Einhorn et al. definierten ungünstigen Prognosefaktoren hatten und damit einen Scorewert zwischen zwei und drei, waren: eine komplette Remission nach alleiniger HDCT bei 1/7 (14%) Patienten, eine pathologische komplette Remission nach einer zusätzlichen Residualtumorresektion bei 1/7 (14%) Patienten, eine chirurgische komplette Remission jeweils nach einer zusätzlichen Residualtumorresektion und nach einer „desperation surgery“ bei 2/7 (29%) Patienten, eine marknegative partielle Remission bei 1/7 (14%) Patienten, eine markpositive partielle Remission bei 1/7 (14%) Patienten, und 1/7 (14%) Patienten war progredient. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit dieser

Patienten von 16 Monaten (Range 4 – 66 Monaten) hatten eine anhaltende Remission 3/7 (43%) Patienten, und ein Rezidiv hatten 3/7 (43%) Patienten erlitten. Es hatten 4/7 (57%) Patienten überlebt, und gestorben an ihrer progredienten Tumorerkrankung waren 3/7 (43%) Patienten.

Unter den 10/18 (56%) Patienten mit einem schlechteren Einhorn Score, d.h. ein Scorewert größer drei, erzielten als maximales Therapieansprechen eine komplette Remission nach alleiniger HDCT 4/10 (40%) Patienten, eine pathologische komplette Remission jeweils nach einer zusätzlichen Residualtumorresektion bzw. nach einer zusätzlichen „desperation surgery“ 2/10 (20%) Patienten, eine markernegative partielle Remission erzielten 3/10 (30%) Patienten und 1/10 (10%) Patienten starb unter therapieassoziierter Toxizität. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Range 8 – 53 Monaten) lebten 8/10 (80%) Patienten und 7/10 (70%) Patienten lebten tumorfrei. Einen Progress erlitten 2/10 (20%) Patienten.

Das Therapieansprechen nach Einteilung der Patienten entsprechend des Einhorn Scores und des Beyer Scores ist in Tabelle 4.4:1 und Tabelle 4.4:2 dargestellt.

Tabelle 4.4:1: Therapieansprechen von Prognosegruppen entsprechend des Einhorn Scores

Einhorn Score	N/18 (%)	maximal erreichtes Therapieansprechen				Rezidiv n/N (%)	leben n/N (%)
		CR, pCR, sCR n/N (%)	PRm- n/N (%)	PRm+ n/N (%)	PD n/N (%)		
0	0						
2 -3	7 (39)	4 (57)	1 (14)	1 (14)	1 (14)	3 (43)	4 (57)
> 3	10 (56)*	6 (60)	3 (30)			2 (20)	8 (80)
unbekannt	1 (6)	1 (100)				0	1 (100)

* ein therapieassoziierter Tod

Tabelle 4.4:2: Therapieansprechen von Prognosegruppen entsprechend des Beyer Scores

Beyer Score	N/18 (%)	maximal erreichtes Therapieansprechen				Rezidiv n/N (%)	leben n/N (%)
		CR, pCR, sCR n/N (%)	PRm- n/N (%)	PRm+ n/N (%)	PD n/N (%)		
<1	5 (28)	4 (80)			1 (60)	2 (40)	3 (60)
1 – 2	11 (61)*	6 (55)	3 (27)	1 (9)	0	3 (27)	8 (73)
>2	2 (11)	1 (50)	1 (50)			0	2 (100)

* ein therapieassoziierter Tod

4.4.3 Ansprechen auf Primärtherapie

Unter den 3/18 (17%) Patienten, die unter primärer Therapie eine komplette Remission als bestes Therapieansprechen hatten, erzielten als bestes Therapieansprechen jeweils 1/3 (33%) Patienten eine klinische komplette Remission nach Tax-HD-PEI (UPN 01), eine pathologische komplette Remission nach zusätzlicher Residualtumorresektion (UPN 19) sowie eine markernegative partielle Remission (UPN 15). Jener Patient (UPN 01) mit einer klinischen kompletten Remission nach Tax-HD-PEI erlitt nach 5 Monaten ein Rezidiv und starb nach 15 Monaten. Dieser Patient hatte eine unbekannte Primärtumorklassifikation. Die zwei weiteren Patienten (UPN 15 und 19) lebten nach jeweils 13 und 9 Monaten Nachbeobachtungszeit progressfrei.

Von 6/18 (33%) Patienten, die eine markernegative partielle Remission als bestes Therapieansprechen unter primärer Therapie erzielt hatten, erreichten als bestes Therapieansprechen nach Tax-HD-PEI eine komplette Remission 4/6 (66%) Patienten und eine chirurgische Remission durch jeweils eine nachfolgende Residualtumorresektion und eine „desperation surgery“ 2/6 (33%) Patienten. Nach der Residualtumorresektion erlitt 1/6 (16%) Patienten (UPN 13) nach 4 Monaten ein Rezidiv. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27, 5 Monaten (Range 4 – 66 Monate) lebten 6/6 (100%) Patienten, davon 5/6 (84%) Patienten progressfrei.

Unter den 9/18 (50%) Patienten, die eine markerpositive partielle Remission nach primärer Therapie erreicht hatten, erzielten eine pathologische komplette Remission 3/9 (33%) Patienten, davon 2/9 (22%) Patienten durch eine nachfolgende Residualtumorresektion und 1/9 (11%) Patienten durch eine „desperation surgery“. Eine markernegative partielle Remission erreichten 3/9 (33%) Patienten und jeweils 1/9 (11%) Patienten erzielte eine markerpositive partielle Remission, war progressiv und verstarb an therapieassoziierten Toxizitäten (UPN 04). Ein Rezidiv nach 5, 6 und 14 Monaten erlitten 3/9 (33%) Patienten, darunter ein Patient (UPN 17) mit einem PMNSGCT. Es starben 3/9 (33%) Patienten auf Grund eines Tumorprogress. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Range 9 – 27 Monaten) lebten 5/9 (56%) Patienten progressfrei. Es ist ein möglicher Zusammenhang zu erkennen zwischen

langfristigem Therapieansprechen und Ansprechen auf Primärtherapie, sowie Primärtumorlokalisation. Dies wird zusammengefasst in Tabelle 4.4:3 und detailliert in Tabelle 4.4:4 verdeutlicht.

Tabelle 4.4:3: Mögliche Prognosefaktoren für das Ansprechen auf Tax-HD-PEI

Ansprechen auf PT		Ansprechen auf HDCT		
	n/18 (%)	Remission*	Rezidiv* ²	leben* ²
		N/n (%)	N/n (%)	N/n (%)
CR	3 (17)	3/3 (100)	1/3 (33)!	2/3 (66)
PRm-	6 (33)	6/6 (100)	1/6 (6)	6/6 (100)
PRm+	9 (50)	6/9 (67)	3/9 (33)!!	5/9 (56)* ³
PD	-			

* schließt CR und PRm- ein

*² mediane Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monate)

*³ ein therapieassoziiierter Tod

! dieser hatte eine unbekannte Primärtumorlokalisation und verstarb

!! einer der Patienten hatte einen PMNSGCT und verstarb

Abk.: PT = Primärtherapie

Tabelle 4.4:4: Therapieansprechen entsprechend des Ansprechens auf Primärtherapie und Primärtumorlokalisation

Ansprechen auf PT		Ansprechen auf HDCT						Rezidiv*	leben*
	n/18 (%)	cCR N/n (%)	pCR N/n (%)	sCR N/n (%)	PRm- N/n (%)	PRm+ N/n (%)	PD N/n (%)		
CR	3 (17)	1/3 (33)	1/3 (33)		1/3 (33)			1/3 (33)!	2/3 (66)
PRm-	6 (33)	4/6 (66)		2/6 (33)				1/6 (6)	6/6 (100)
PRm+	9 (50)		3/9 (33)		3/9 (33)	1/9 (11)	1/9 (11)	3/9 (33)!!	5/9 (56)* ²
PD	-								

* mediane Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monate)

*² ein therapieassoziierter Tod

! dieser Patient hatte eine unbekannte Primärtumorlokalisation und verstarb; !! ein Patient hatte einen PMNSGCT und verstarb

Abk.: PT = Primärtherapie

4.5 Verläufe der Patienten mit sehr ungünstiger Prognose

Zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zu Tax-HD-PEI hatten 6/18 (33%) Patienten mindestens einen der folgenden sehr ungünstigen Prognosefaktoren: einen Beyer Score > 2 , einen HCG-Wert von > 1.000 IU/l, einen AFP-Wert von > 1.0000 kU/l, einen absolut cisplatinrefraktären NSGCT, eine cerebrale Metastasierung oder einen PMNSGCT. Diese Patienten sind in Tabelle 4.5:1 dargestellt.

Unter den 2/18 (11%) Patienten mit einem Beyer Score > 2 hatte ein Patient (UPN 10) als ungünstige Merkmale einen stark erhöhten HCG-Wert und einen absolut cisplatinrefraktären NSGCT. Dieser erreichte durch alleinige Therapie mit Tax-HD-PEI eine dauerhafte komplette Remission für mindestens 36 Monate.

Ein weiterer Patient (UPN 12) mit einem Beyer Score > 2 hatte einen stark erhöhten HCG-Wert sowie eine cerebrale Metastasierung. Dieser Patient erreichte eine dauerhafte markernegative partielle Remission über einen Nachbeobachtungszeitraum von 27 Monaten. Bei diesem Patienten war auf Grund des stark reduzierten Allgemeinzustands keine Residualtumorresektion indiziert.

Ein Patient (UPN 15) mit cerebraler Metastasierung hatte als maximales Therapieansprechen eine markernegative partielle Remission und entwickelte in einem Nachbeobachtungszeitraum von 13 Monaten kein Rezidiv. Die angeratene Residualtumorresektion lehnte der Patient ab.

Beide Patienten mit cerebraler Metastasierung erhielten nach HDCT eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung mit 40 Gy.

Ein Patient (UPN 09) hatte vor Durchführung der HDCT einen stark erhöhten AFP-Wert und erzielte eine markerpositive partielle Remission durch Tax-HD-PEI und als maximales Therapieansprechen eine komplette Remission nach einer Resektion von vitalen Tumoranteilen. Dieser lebte nach einer Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten ohne Rezidiv krankheitsfrei.

Ein Patient (UPN 04) mit einem absolut cisplatinrefraktären NSGCT als sehr ungünstiges Prognosemerkmal verstarb unter dem zweiten Zyklus an therapieassoziierten Toxizitäten, so dass eine Evaluierung des Ansprechens auf die HDCT nicht möglich war.

Ein Patient (UPN 17) mit einem PMNSGCT erzielte eine partielle markernegative Remission und erlitt nach 14 Monaten ein Rezidiv, woran der Patient 27 Monaten nach Durchführung von Tax-HD-PEI starb.

Außer diesen sechs Patienten hatte ein weiterer Patient (UPN 01) eine unbekannte Primärtumoralokalisation. Dieser Patient erzielte nach Behandlung mit Tax-HD-PEI eine komplette Remission, wurde nach 5, 5 Monaten progredient und starb nach 15 Monaten krankheitsbedingt.

Tabelle 4.5:1: Individuelle Verläufe von Patienten mit sehr schlechter Prognose

UPN	Charakteristika	max. erreichte Remission	Rezidiv (Dauer d. R. [Mo.])	Überlebens- Status	Nachbeob. [Mo.]
10	S.>2, HCG, absolut r.	cCR	nein	lebt	36
12	S.>2, HCG, ZNS	PRm-	nein	lebt	27
15	ZNS	PRm-	nein	lebt	13
09	AFP	sCR	nein	lebt	66
04	absolut r.			therapie. Tod	
17	PMNSGCT	PRm-	ja (14)	tot	27

Abk.: absolut r. = absolut refraktär; Dauer d. R. = Dauer der Remission; max. = maximal; Mo = Monate; Nachbeob. = Nachbeobachtungszeit; S.>2 = Beyer Score > 2; therapie. = therapieassoziiertes; UPN = „unique patient number“

4.6 Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten

4.6.1 Primäre Zielvariable: Progressionsfreies Überleben

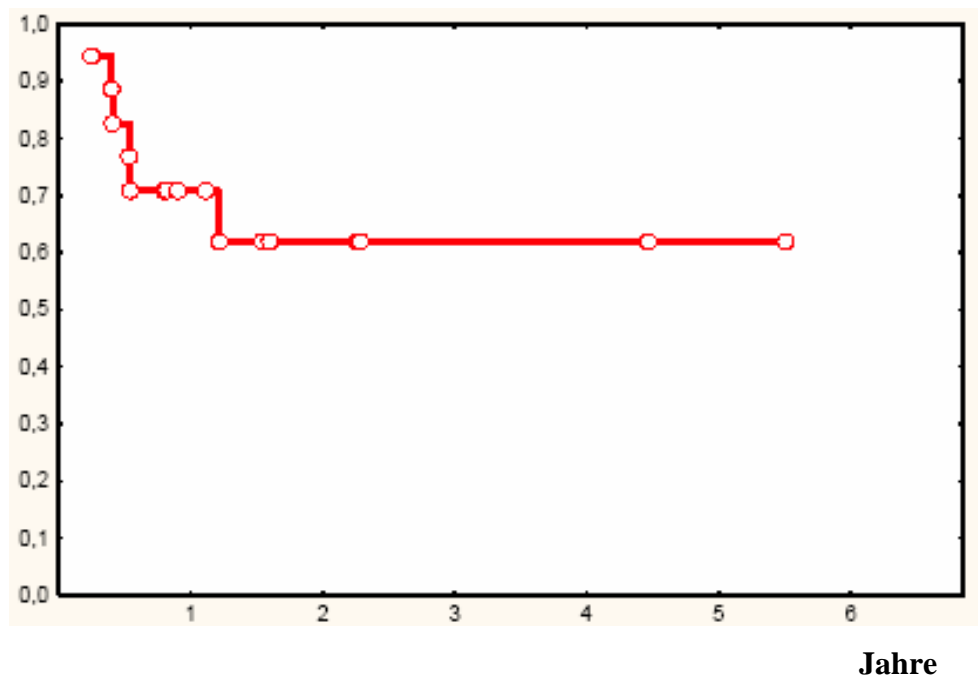
Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17 Monate (Range 4 - 66 Monate). Die Verlaufsbeobachtung wurde bei keinem der 17 überlebenden Patienten auf Grund fehlender Nachsorgeinformationen vorzeitig abgebrochen.

Am Ende der Nachbeobachtungszeit hatten 13/18 (72%) Patienten überlebt. An einem Progress ihres Tumors starben 4/18 (22%) Patienten und 1/18 (6%) Patienten (UPN 4) starb an therapieassoziierten Toxizitäten. Ohne Progress lebten 11/18 (61%) Patienten. Progredient waren 6/18 (33%) Patienten. Ein Patient (UPN 4) war wegen des therapieassoziierten Todes für das Therapieansprechen nicht auswertbar. Unter den progredienten Patienten hatten 5/6 (83%) Patienten mindestens eine partielle Remission nach Tax-HD-PEI erzielt und zeigten ein

medianes progressionsfreies Intervall von 6 Monaten (Range 4 – 14 Monate). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (4 – 66 Monaten) hatten 11/18 (61%) Patienten progressionsfrei überlebt. Die Wahrscheinlichkeit des zweijährigen progressionsfreien Überlebens nach Kaplan-Meier betrug 62 %. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt Abbildung 4.6:1.

Abbildung 4.6:1: Progressionsfreies Überleben

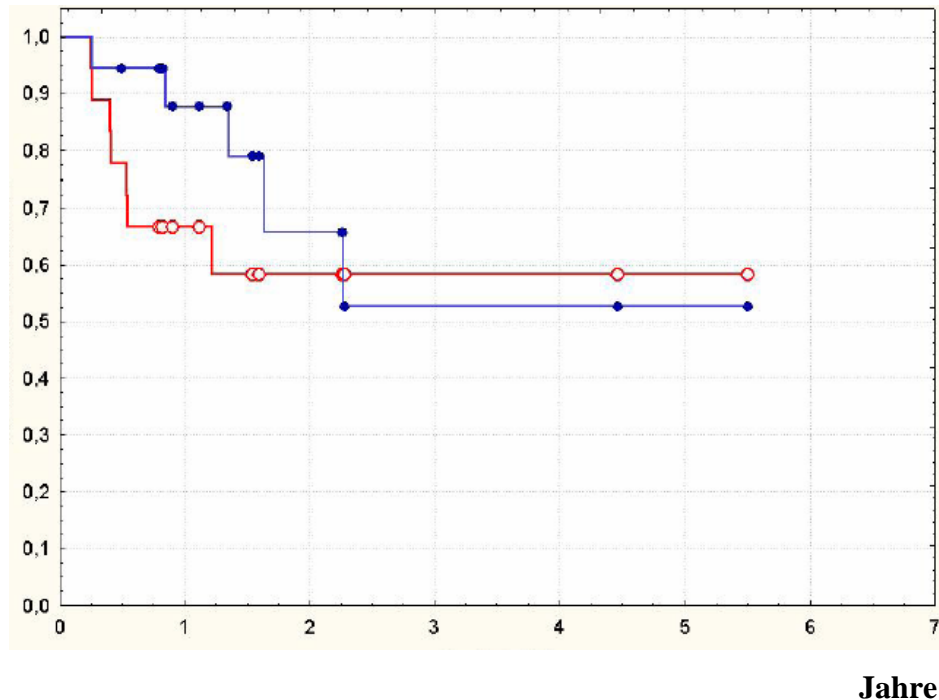
Überlebenswahrscheinlichkeit



4.6.2 Sekundäre Zielvariable: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 - 66 Monate) hatten 13/18 (72%) Patienten überlebt und 8/18 (44%) Patienten lebten ereignisfrei. Negative Ereignisse erfuhren 6/18 (33%) Patienten als Progress, und 1/18 (6%) Patienten (UPN 04) starb an therapieassoziierten unerwünschten Nebenwirkungen. Abbildung 4.6:2 zeigt das geschätzte Gesamtüberleben und das geschätzte ereignisfreie Überleben nach Kaplan-Meier. Die zweijährige Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens betrug jeweils 66% und 58%.

Abbildung 4.6:2: Gesamtüberleben(blau), ereignisfreies Überleben (rot)

Kumulierte Überlebensanteile**4.7 Akute therapieassoziierte Toxizitäten****4.7.1 Hämatologische Toxizitäten**

Bei allen 17 überlebenden Patienten traten nach jedem Zyklus Tax-HD-PEI akute hämatologische Toxizitäten des Schweregrads IV auf. Nach Rückgabe der PBSC zeigten alle 17 Patienten eine hämatologische Rekonstruktion. Eine vollständige Rekonstruktion zeigten 16/17 (94%) Patienten und 1/17 (6%) Patienten entwickelte eine persistierende Leukopenie des Grads I nach Durchführung von drei Zyklen Tax-HD-PEI. Die mediane Anzahl der Tage nach einem Zyklus Tax-HD-PEI, an denen die Neutrophilen $< 0,5/\text{nl}$ zählten, lagen bei den Patienten im Median bei 11 Tagen/Zyklus (Range 3 – 16 Tage), und die mediane Anzahl der Tage mit einem Thrombozytenwert $< 20/\text{nl}$ lag im Median bei 5 Tagen/Zyklus (Range 1 – 13 Tage).

Als transfusionsmedizinische Supportivmaßnahme erhielten alle 17 Patienten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate. Die mediane Anzahl an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, die die Patienten insgesamt in den

drei Zyklen erhalten hatten, lag bei 12 Erythrozytenkonzentraten (Range 8 - 20) und 5 Thrombozytenkonzentraten (Range 3 - 13). Es erhielten 10/17 (59%) Patienten zusätzlich Zytokine nach mindestens einem der HDCT-Zyklen. Eine prolongierte Neutropenie (> 12 Tage Granulozten $< 0,5/\text{nl}$) trat bei 8/17 (47%) Patienten in mindestens einem Zyklus auf und bei 1/18 (6%) Patienten in allen drei Zyklen. Die hämatologischen Toxizitäten werden in Tabelle 4.7:1 verdeutlicht.

Tabelle 4.7:1:akute hämatologische Toxizitäten

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Median/Pat.
	Median	Median	Median	Median
	(Range)	(Range)	(Range)	(Range)
Neutrophile* [d/Z.]	11 (3 - 13)	10 (5 - 13)	13 (6 - 16)	11 (3 - 16)
Thrombozyten*² [d/Z.]	5 (1 - 13)	4 (1 - 11)	5 (1 - 11)	5 (1 - 13)
	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Gesamt/Pat.
	Median	Median	Median	Median
	(Range)	(Range)	(Range)	(Range)
EK	4 (0 - 6)	4 (1 - 4)	4 (2 - 8)	12 (8 - 20)
TK	2 (0 - 4)	1 (1 - 5)	2 (1 - 6)	5 (3 - 13)

* $< 0,5/\text{nl}$; *² $< 20/\text{nl}$

Abk.: d/Z. = Tag/Zyklus; EK = Erythrozytenkonzentrate; Pat. = Patient; TK = Thrombozytenkonzentrate

4.7.2 Akute Organtoxizitäten

Charakteristische akute Organtoxizitäten, die den Nebenwirkungsspektren der verwendeten Zytostatika entsprechen, kamen in folgendem Ausmaß in mindestens einem der drei Zyklen vor. Nephrotoxizitäten traten bei 5/17 (29%) Patienten mit Schweregrad I oder II auf und mit Schweregrad III bei 1/17 (6%) Patienten. Keiner der Patienten wurde dialysepflichtig. Ototoxizitäten zeigten sich mit einem Grad I bei 1/17 (6%) Patienten und mit Grad III bei 1/17 (6%) Patienten. Eine Polyneuropathie des Grads I oder II erlitten 6/17 (35%) Patienten und des Schweregrads III oder IV 4/17 (24%) Patienten.

Folgende weitere Toxizitäten des Schweregrads III oder IV traten außerdem in mindestens einem der HDCT-Zyklen auf; Mukositiden entwickelten 11/17 (65%) Patienten, Infektionen 10/17 (59%) Patienten, Durchfälle 8/17 (47%) Patienten, Erbrechen 6/17 (35%) Patienten, einen Anstieg der Transaminasen 5/17 (29%) Patienten, Pneumotoxizitäten 2/17 (12%) Patienten und jeweils 1/17 (6%) Patienten Kardiotoxizitäten und dermatologische Toxizitäten. Der schlechteste Karnofsky Performance Index der 17 überlebenden Patienten betrug nach der Therapie mit Tax-HD-PEI im Median 70% (Range 30 - 80%).

Ein Patient (UPN 04) erlitt unter dem zweiten Tax-HD-PEI-Zyklus eine beidseitige interstitielle Pneumonitis und verstarb an einem ARDS. Dieser wurde bei der Analyse der Toxizitäten herausgenommen. Es traten keine weiteren therapieassoziierten Todesfälle auf.

Tabelle 4.7:2 und Tabelle 4.7:3 stellen die Häufigkeiten der Toxizitäten des Grads I/II und des Grads III/IV vor, die bei den überlebenden 17 Patienten in mindestens einem Zyklus Tax-HD-PEI und die im Median in einem Zyklus vorkamen.

Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Toxizitäten und Anzahl der cisplatinhaltigen Zyklenzahlen oder Anzahl der bereits durchgeführten Therapieversuche waren nicht erkennbar. Da 4/18 (22%) Patienten auf Grund von therapieassoziierten Toxizitäten bzw. Tod die HDCT nach dem zweiten HDCT-Zyklus nicht fortführen konnten, ist ein möglicher Zusammenhang zwischen Ausprägung der Toxizität und Anzahl der vorangegangenen HDCT-Zyklen auf die jeweils nachfolgenden HDCT-Zyklen nicht auszuschließen. Die Ausprägung

der Toxizitäten des Grads III/IV in den einzelnen HDCT-Zyklen zeigt Tabelle 4.7:4.

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug im Median jeweils nach dem ersten Zyklus 19, 5 Tage (Range 7 - 25 Tage), nach dem zweiten Zyklus 20 Tage (Range 8 - 34 Tage) und nach drittem Zyklus 19, 5 Tage (Range 10 – 25 Tage). Ein Patient (UPN 03) musste nach Entlassung erneut zweimal stationär aufgenommen werden, einmal wegen Entwicklung eines neutropenischen Fiebers für zwei Tage und einmal für weitere sechs Tage wegen einer zusätzlichen Kathetersepsis.

Die 17 überlebenden Patienten hatten sechs Wochen nach Behandlung der Therapie mit Tax-HD-PEI bereits wieder einen medianen Karnofsky Performance Index von 90% (Range 60% - 100%), dem eine geringfügig verminderten Aktivität und Belastbarkeit der Patienten entspricht. (siehe Anhang 8.9)

Tabelle 4.7.2: Akute Organtoxizitäten: Häufigkeit in mindestens einem Zyklus

Akute Organtoxizitäten	Grad I/II n/17 (%)	Grad III/IV n/17 (%)
Erbrechen	9 (53)	6 (35)
Mukositis	5 (29)	11 (65)
Durchfall	9 (53)	8 (47)
Nephrotoxizität	5 (29)	1 (6)
PNP	6 (35)	4 (24)
Ototoxizität	1 (6)	1 (6)
Hepatotoxizität	5 (29)	5 (29)
Pneumotoxizität	2 (12)	2 (12)
Kardiotoxizität	1 (6)	1 (6)
dermatologische Tox.	3 (18)	1 (6)
Infektionen	7 (41)	10 (59)

Abk.: PNP = Polyneuropathie; Tox. = Toxizität

Tabelle 4.7:3: Akute Organtoxizitäten: mediane Patientenzahl in einem Zyklus

Akute Organtoxizitäten	Grad I/II Median (n/17) (Range)	Grad III/IV Median (n/17) (Range)
Erbrechen	11, 5 (6 - 12)	2 (2 - 3)
Mukositis	6 (4 - 8)	6 (6 - 12)
Durchfall	9 (6 - 11)	3 (2 - 5)
Nephrotoxizität	1 (0 - 5)	0 (0 - 1)
PNP	6 (5 - 7)	1 (0 - 4)
Ototoxizität	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)
Hepatotoxizität	6 (4 - 6)	2 (2 - 3)
Pneumotoxizität	2 (1 - 2)	1 (0 - 1)
Kardiotoxizität	0 (0 - 2)	1 (0 - 1)
dermatologische Tox.	3 (1 - 3)	0 (0 - 1)
Infektionen	10 (9 - 12)	5 (3 - 6)

Abk.: PNP = Polyneuropathie; Tox. = Toxizität

Tabelle 4.7:4: Akute Organtoxizität Grad III/IV innerhalb der einzelnen Zyklen

Akute Organtoxizitäten	Grad III/IV		
	Zyklus 1 n/17 (%)	Zyklus 2 n/17(%)	Zyklus 3 n/14 (%)
Erbrechen	2 (12)	3 (18)	2 (7)
Mukositis	6 (35)	12 (71)	6 (43)
Durchfall	3 (18)	5 (29)	2 (14)
Nephrotoxizität	0	1 (6)	0
PNP	0	1 (6)	4 (29)
Ototoxizität	0	1 (6)	1 (7)
Hepatotoxizität	2 (12)	3 (18)	2 (14)
Pneumotoxizität	1 (6)	0	1 (7)
Kardiotoxizität	1 (6)	0	1 (7)
dermatologische Tox.	0	1 (6)	0
Infektionen	5 (29)	6 (35)	3 (21)

Abk.: PNP = Polyneuropathie; Tox. = Toxizität

4.8 Spättoxizitäten

Die folgenden Daten über Persistenz der Beschwerden konnten erhoben werden: Fortdauernde Beschwerden hatten unter den Patienten mit einer Polyneuropathie des Grads I oder II 1/6 (17%) Patienten und 3/4 (75%) Patienten mit einer Polyneuropathie des Grads III oder IV. Diese waren neu unter Tax-HD-PEI aufgetreten. Rückläufig war die Polyneuropathie bei 3/6 (50%) Patienten mit einer Polyneuropathie des Grads I oder II und bei 1/4 (25%) der Patienten mit einer Polyneuropathie des Grads III oder IV. Bei 2/6 (33%) Patienten mit einer Polyneuropathie des Grads I oder II konnten keine Daten über den Verlauf erhoben werden. Außerdem litt 1/1 (100%) Patienten mit einer Ototoxizität des Grads III, die neu unter Tax-HD-PEI aufgetreten war, nach mehr als sechs Monaten fortdauernd an Schwerhörigkeit und Tinnitus. Dieser benötigte ein Hörgerät. Eine Nephrototxizität des Grads III, die 1/1 (100%) Patienten unter der HDCT entwickelte, war nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten nicht rückläufig.

Zusätzlich wurde an neu aufgetretenen Spättoxizitäten bekannt, eine erektile Dysfunktion bei 1/17 (6%) Patienten, die über einen Nachbeobachtungszeitraum von 35 Monaten bestand; ein reaktives depressives Syndrom wurde bei 1/17 (6%) Patienten diagnostiziert und über ein Verdacht auf ein reaktives depressives Syndrom wurde bei 1/17 (6%) Patienten berichtet; eine Leukopenie, die über einen Nachbeobachtungszeitraum von 31 Monaten fort dauerte, trat bei 1/17 (6%) Patienten auf; und 1/17 (6%) Patienten litt nach durchgeführter Thorakotomie unter einer Belastungsdyspnoe. Eine Übersicht der Toxizitäten, die über mindestens sechs Monate nach Durchführung von Tax-HD-PEI fort dauerten, gibt Tabelle 4.8:1.

Tabelle 4.8:1: Toxizitäten nach mindestens sechs Monate nach Tax-HD-PEI

Symptome	n/17 (%)
Polyneuropathie Grad I/II	1 (6)
Polyneuropathie Grad III/IV	3 (18)
Ototoxizität Grad III	1 (6)
Nephrotoxizität Grad III	1 (6)
Reaktives depressives Syndrom	1 (6)*
erektile Dysfunktion	1 (6)
Leukopenie	1 (6)
Belastungsdyspnoe	1 (6)* ²

* bei einem weiteren Patienten wurde ein Verdacht auf ein reaktives depressives Syndrom berichtet; * ² nach Thorakotomie

4.9 Lebensqualität

Die Lebensqualität gemessen mittels des QLQ-C30 Fragebogens der EORTC konnte von 14/17 (82%) der überlebenden Patienten ausgewertet werden. Die Patienten bewerteten ihre Lebensqualität im Median 7 Monate (Range 4 - 12 Monate) nach der HDCT mit Tax-HD-PEI und sind zu diesem Zeitpunkt im Median 32 Jahre (Range 24 - 49 Jahre) alt. Die Patienten machten Angaben zu ihrem Funktionsniveau auf fünf verschiedenen Ebenen, zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand und zu ihrer Lebensqualität, und sie berichteten über Vorkommen von körperlichen Beschwerden und über finanzielle Auswirkungen

durch ihre Erkrankung. Die medianen Subskalengesamtwerte sind in Abbildung 4.9:1 zu sehen.

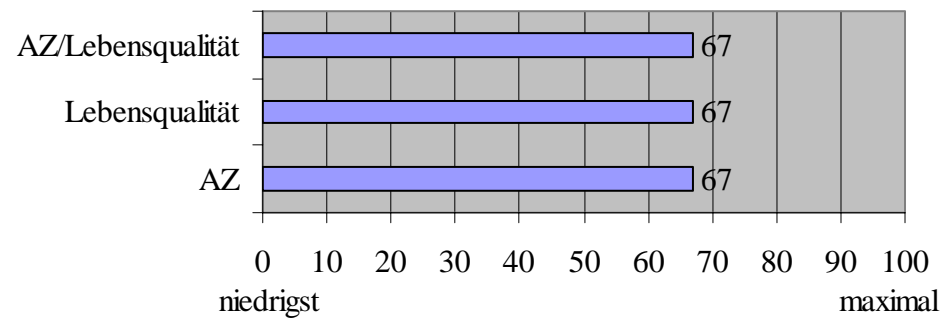
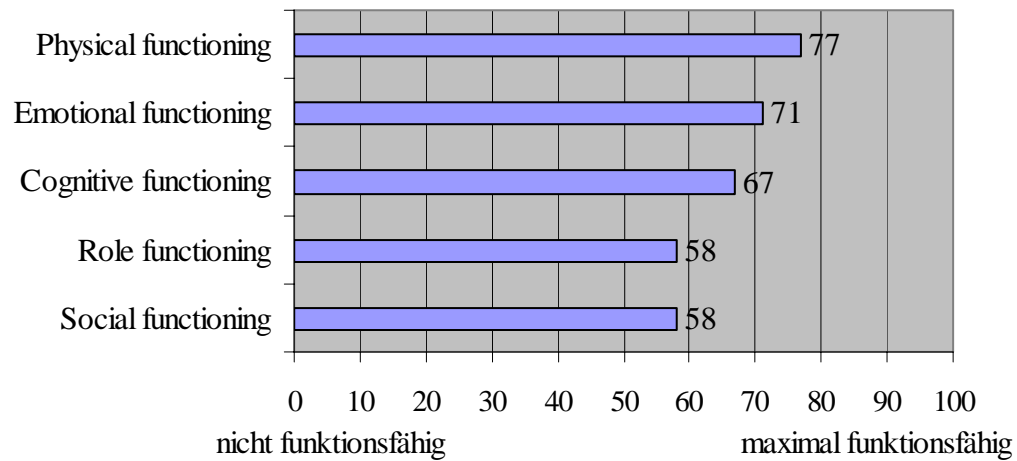
Mindestens auf einem der fünf Funktionsebenen einen um mindestens die Hälfte des maximalen Skalenwerts reduzierten Funktionswert hatten 9/14 (64%) Patienten, darunter 8/9 (89%) Patienten auf mehr als einer Ebene. Einen Wert von $\leq 50/100$ auf allen fünf Ebenen hatte 1/14 (7%) Patienten (UPN 14) und nur dieser eine starke Einschränkung (40/100) auf der Ebene „emotional functioning“.

Die Patienten nannten am häufigsten an typischen körperlichen Beschwerden Müdigkeit [12/14 (86%) Patienten], Schmerzen [10/14 (71%) Patienten], Kurzatmigkeit [10/14 (71%) Patienten] und Schlafstörungen [9/14 (64%) Patienten]. Diese relevanten Symptome waren im Median wenig bis mäßig ausgeprägt.

Es gaben 12/14 (86%) Patienten an durch ihre Erkrankung in finanzielle Schwierigkeiten gekommen zu sein. Darunter beurteilten 9/12 (75%) Patienten diese als mindestens mäßig bis sehr ausgeprägt mit Werten $> 50/100$.

Die Beurteilung ihres allgemeinen Gesundheitszustands und ihrer Lebensqualität bewerteten die Patienten im Median besser als die Hälfte des maximal erreichbaren allgemeinen Gesundheitszustands und der maximal erreichbaren Lebensqualität. Die Skalenwerte lagen jeweils bei 67/100 (Range 17/100 bis 92/100). Einen Wert von $> 50/100$ hatten 10/14 (71%) Patienten.

Die Werte der Lebensqualität der 14 Patienten werden in Abbildung 4.9:2 mit den ermittelten subjektiven Beurteilungen einer männlichen Referenzbevölkerung im, dem Patientenkollektiv entsprechendem, Alter verglichen. Auf allen Funktionsebenen und bei der allgemeinen Beurteilung der Lebensqualität werden von dem untersuchten Patientenkollektiv niedrigere Werte angegeben als von der Referenzbevölkerung. Diese Differenzen sind relevante Unterschiede der subjektiven Befindlichkeit. (Huddart 2005) Die Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Kurzatmigkeit und Schlafstörungen sind auch im Vergleich mit der Referenzbevölkerung relevant bei den untersuchten Patienten vorhanden. Finanzielle Schwierigkeiten werden in der männlichen Normalbevölkerung kaum gefunden und kontrastieren die Werte der untersuchten Patienten.

*Abbildung 4.9:1: Lebensqualität im ersten Jahr nach HDCT***Funktionsebenen**

Abk.: AZ = allgemeiner Gesundheitszustand

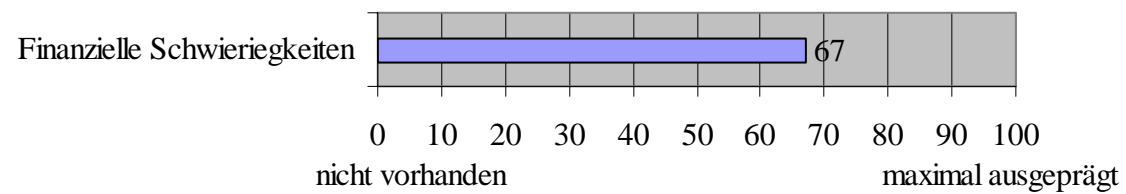
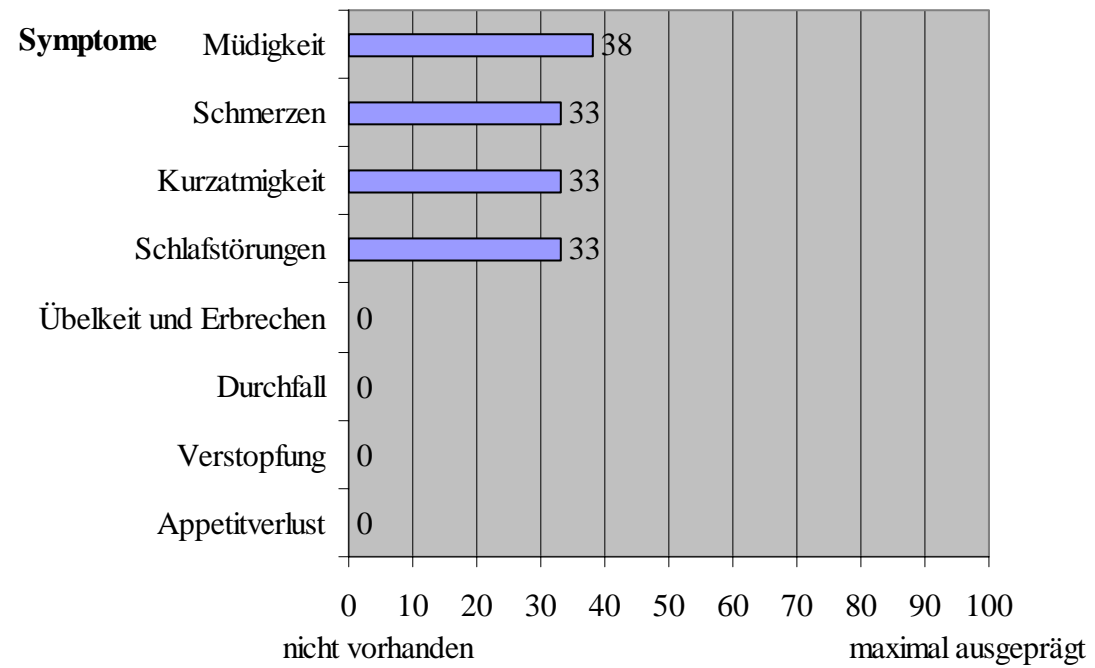
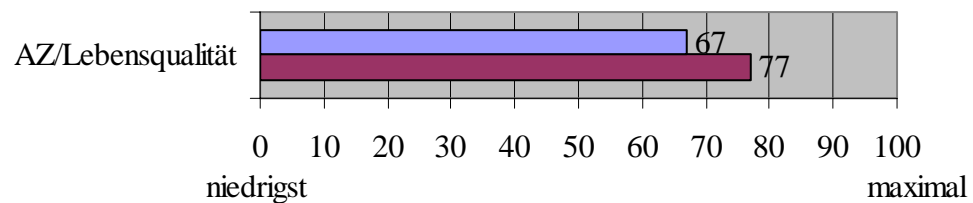
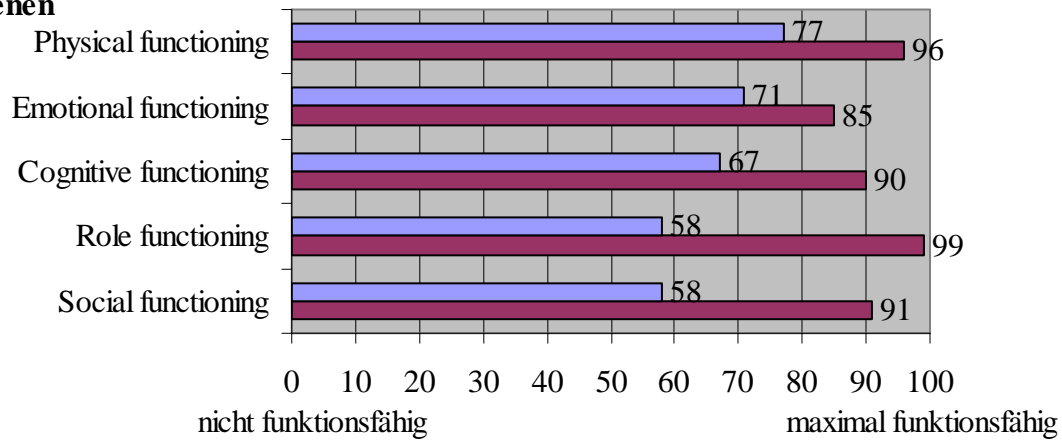


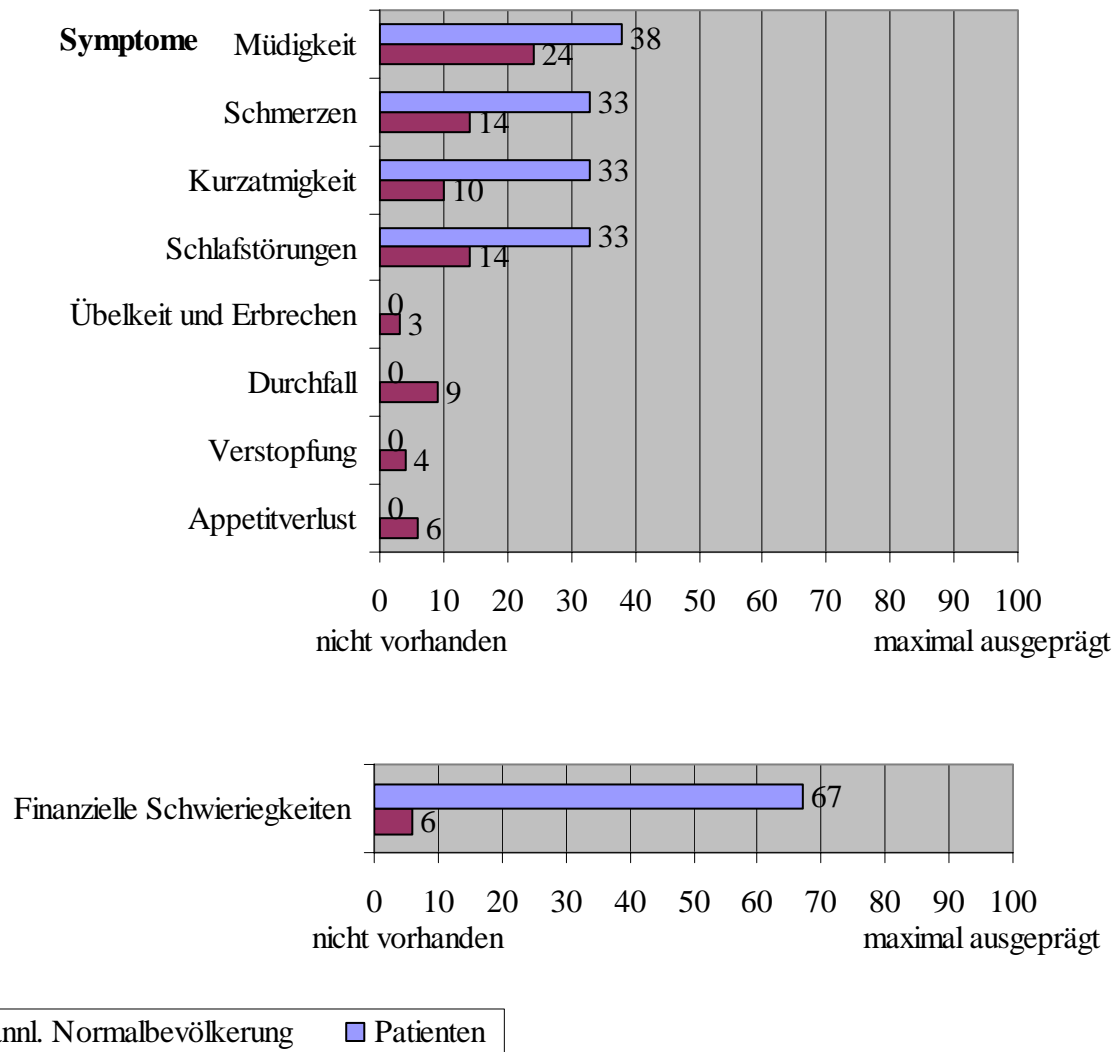
Abbildung 4.9:2: Lebensqualität im Vergleich mit einer männlichen Normalbevölkerung im Alter zwischen 18 und 49 Jahren

Funktionsebenen



■ männl. Normalbevölkerung ■ Patienten

Abk.: AZ = allgemeiner Gesundheitszustand



5 Diskussion

Selbst in der prognostisch ungünstigen Situation rezidivierter und refraktärer GCT besteht noch Aussicht auf eine Heilung der Erkrankung. Allerdings ist dieses Ziel nur bei einem Teil der Patienten erreichbar und liegt bei Patienten mit cisplatinrefraktären Tumoren oder stark erhöhten Tumormarkern bei unter 15%. (Kollmannsberger 2006; Beyer 2003; Beyer 1996)

Auf Grund dieser unbefriedigenden Zahlen ist die Einführung neuer Therapiestrategien erforderlich als Versuch die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einer Salvagetherapie zu verbessern. Die HDCT ist ein sehr intensives und für viele Indikationen umstrittenes Therapieverfahren, mit dem allerdings bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und in der zweiten Salvagebehandlung noch Heilungsaussichten erzielt werden konnten. Der Einsatz einer HDCT bei Patienten in der ersten Salvagebehandlung ist dagegen umstritten. (Einhorn 2007; Kollmannsberger 2006; Nichols 1989) Trotz einer solchen maximal intensiven Therapie existieren weiterhin Patientengruppen, deren Ausgangssituation mit den momentan verfügbaren Therapieoptionen kein günstiges Therapieansprechen erwarten lässt. (Einhorn 2007; Kollmannsberger 2006; Beyer 1996)

In der vorliegenden Analyse sollte die Durchführbarkeit und der therapeutische Nutzen einer neuen sequentiellen HDCT mit Tax-HD-PEI untersucht werden. Ziel dieser neuen Therapiestrategie war, das Therapieansprechen von Patienten zu verbessern, die unter einer konventionell dosierten Salvagetherapie nur sehr geringe kurative Aussichten gehabt hätten.

5.1 Durchführbarkeit

Hartmann et al. konnten in einer multizentrischen Studien bereits zeigen, dass eine Dosis von 225mg/m² Paclitaxel als dreistündige Infusion in Kombination mit einer HDCT mit PEI, in der Primärtherapie bei Patienten mit GCT hinreichend sicher appliziert werden konnte. Die therapieassoziierten Toxizitäten waren

vergleichbar mit einer HDCT mit PEI ohne den Zusatz von Paclitaxel. (Hartmann 2007)

In der vorliegenden Analyse sollte diese Therapiestrategie mit Tax-HD-PEI nun auch in der Salvagetherapie von Patienten mit GCT untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei allen Patienten eine erfolgreiche Mobilisation und Sammlung der PBSC möglich war, sowie die Durchführung von mindestens zwei Zyklen Tax-HD-PEI. Die Mehrheit der Patienten [14/18 (78%) Patienten] konnten alle vorgesehenen HDCT-Zyklen ohne Dosisreduktion erhalten. Allerdings musste bei der Hälfte der Patienten der geplante Zyklusabstand verlängert werden. Die Abweichungen vom Therapieplan waren auf Grund von therapieassoziierten Toxizitäten erforderlich. Ein Abbruch der vorgesehenen Therapie wegen eines Progress trat bei keinem der Patienten auf. An therapieassoziierten Toxizitäten verstarb ein Patient nach dem zweiten Zyklus Tax-HD-PEI. Die Erfahrungen in Bezug auf die Durchführbarkeit von Tax-HD-PEI in der Salvagetherapie sind somit vergleichbar zu denjenigen, die von Hartmann et al. für den Einsatz von Tax-HD-PEI in der Primärtherapie berichtet wurden. Ebenso sind die Erfahrungen mit Tax-HD-PEI in Bezug auf die Durchführbarkeit des Schemas vergleichbar mit anderen HDCT-Protokollen, die in der Salvagetherapie von Patienten mit GCT eingesetzt werden.

5.2 Therapieansprechen

Die beobachtete zweijährige progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 62% und das beobachtete Gesamtüberleben von 72% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monate) zeigen, dass Tax-HD-PEI in Kombination mit einer anschließenden Residualtumorresektion, in der Salvagetherapie selbst von Patienten mit ungünstiger Prognose längerfristige Remissionen und möglicherweise sogar Heilungen der Erkrankung erzielen kann. Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Analyse zeichnete sich durch das Vorhandensein von einem oder mehreren ungünstigen Prognosefaktoren aus. Die Mehrheit der untersuchten Patienten [15/18 (83%) Patienten] hatte unter cisplatinhaltiger Primärtherapie keine komplette Remission erzielt, und die Meisten der Patienten [17/18 (94%) Patienten] hatten mindestens einen der von Einhorn et al. definierten ungünstigen Prognosemerkmale. (Einhorn 2007) Nach

den vorliegenden Literaturdaten hätten diese Patienten mit einer konventionell dosierten Salvagetherapie eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von nur 10 - 31%. (Kondagunta 2006; McCaffrey 1997) Diese lag in dem untersuchten Patientenkollektiv deutlich höher. Entsprechend den Ergebnissen einer multivariaten Analyse hätte für die meisten der Patienten [13/18 (72%) Patienten] die Überlebenswahrscheinlichkeit zwei Jahre nach konventionell dosierter Salvagetherapie sogar nur 7% betragen. (Fossa 1999)

Studien, welche eine HDCT für ein vergleichbares Patientenkollektiv einsetzten, beschrieben dagegen ein zu der vorliegenden Analyse vergleichbares Gesamtüberleben zwischen 50% und 75% nach einem Jahr. (Margolin 2005; Vaena 2003; Motzer 2000b)

Vergleiche der Ergebnisse der vorliegenden Analyse mit durchgeführten Studien sind allerdings nur zurückhaltend anzustellen. Auf Grund des selektionierten Patientenkollektivs der vorliegenden Analyse, das nur an einem spezialisierten Zentrum behandelt wurde zu einem späteren Zeitpunkt als die Vergleichskollektive, sowie auf Grund des retrospektiven Ansatzes der Analyse sind die angestellten Vergleiche anfällig für Verzerrungen. (Dazu siehe auch 5.10 Kritik an der Analyse.)

Die Darstellung des Therapieansprechens nach bekannten Prognosescores zeigte, dass selbst Patienten mit sehr ungünstiger Prognose durch Tax-HD-PEI eine komplette Remission erzielen konnten. (Einhorn 2007; Beyer 1996) Erstaunlich ist, dass alle Patienten mit einem sehr ungünstigen Risikoprofil (Beyer Score > 2; Einhorn Score >3) mindestens eine markernegative partielle Remission als maximal erreichtes Therapieansprechen erreichten und ein Drittel der Patienten mit einem ungünstigen Einhorn Score durch alleinige Therapie mit Tax-HD-PEI ohne anschließende Residualtumorresektion eine dauerhafte komplette Remission erzielten. Diese Daten stehen im Einklang mit den von Vaena et al. berichteten Ergebnissen, die, ähnlich wie in der vorliegenden Analyse, durch eine intensive HDCT einige dieser sonst prognostisch sehr ungünstigen Patienten in eine anhaltende Remission bringen konnten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit tatsächlich alle vorhandenen Therapieoptionen bei dieser Patientengruppe auszuschöpfen.

Möglicherweise sind diese günstigen Ergebnisse vor allem auch durch das überraschend gute Ansprechen von Patienten mit einem cisplatinrefraktären GCT bedingt. Alle Patienten mit cisplatinrefraktären oder absolut cisplatinrefraktären GCT erreichten als maximales Therapieansprechen mindestens eine markernegative partielle Remission und jeweils die Hälfte der Patienten lebte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten noch krankheitsfrei. Das Potenzial von Paclitaxel in cisplatinrefraktären Patienten, wurde sowohl in klinischen Studien als auch auf molekularer Ebene beschrieben. In vitro konnte gezeigt werden, dass Paclitaxel die Wirksamkeit von Cisplatin potenzieren und die erworbene Resistenz gegen Cisplatin auflösen kann. (Chou 1994; Parker 1993) In der klinischen Anwendung stellt Paclitaxel bei therapierefraktären Patienten eine der wenigen aktiven Substanzen dar. (Bokemeyer 1996; Motzer 1994) Um therapierefraktären Patienten noch ein effektives Therapiekonzept anbieten zu können, wurde deshalb in neueren HDCT-Strategien Paclitaxel eingesetzt, sowohl in der Primärtherapie als auch in der Salvagebehandlung. (Margolin 2005; McNeish 2004; Rick 2001; Motzer 2000b)

Motzer et al. berichteten über rezidierte und/oder refraktäre Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die mit einer paclitaxelhaltigen konventionell dosierten Salvagetherapie vor Durchführung einer sequentiellen HDCT behandelt wurden. Nach Verabreichung von zwei Zyklen konventionell dosierter Salvagetherapie mit Paclitaxel erreichten 46% der Patienten eine partielle Remission, darunter auch Patienten mit einem cisplatinresistenten GCT.

McNeish et al. erzielten mit einer Salvagetherapie bestehend aus einem Zyklus einer HDCT mit Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid und Paclitaxel, bei Patienten mit cisplatinrefraktärem GCT ein einjähriges Gesamtüberleben von 25%. Die Autoren sahen dies als ein verbessertes Therapieergebnis im Vergleich zu einer früher durchgeführten HDCT an, das sie auf den Einsatz von Paclitaxel in der Therapiekombination zurückführten.

Allerdings wurde ein günstiges Therapieansprechen bei Patienten mit cisplatinresistentem GCT auch mit HDCT-Strategien ohne den Einsatz von Paclitaxel erzielt. (Vaena 2003; Bhatia 2000)

In der vorliegenden Analyse konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen Ansprechen auf die cisplatinhaltige Primärtherapie und das Therapieansprechen

auf Tax-HD-PEI dargestellt werden. Alle Patienten, die durch die Primärtherapie mindestens eine markernegative partielle Remission erzielt hatten, erreichten auch mit Tax-HD-PEI erneut mindestens eine markernegative partielle Remission. Dagegen erreichten nur 67% der Patienten, die eine markerpositive Remission unter Primärtherapie erreicht hatten, mindestens eine markernegative partielle Remission mit Tax-HD-PEI. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten lebten 8/9 (88%) der Patienten, die mindestens eine markernegative partielle Remission erzielt hatten, und nur 5/9 (56%) der Patienten, die ein schlechteres Ansprechen auf ihre Primärtherapie gezeigt hatten. Dieser Zusammenhang zwischen Ansprechen auf Primärtherapie und Salvagetherapie wurde bereits von anderen Autoren beschrieben. (Einhorn 2007; McCaffrey 1997)

5.3 Bedeutung der Residualtumorresektion

Eine zusätzliche Residualtumorresektion wurde bei 4/8 (50%) der Patienten mit markernegativer partieller Remission durchgeführt. Bei weiteren 2/3 (66%) Patienten mit markerpositiver partieller Remission wurde die Residualtumorresektion als „desperation surgery“ durchgeführt.

Eine Residualtumorresektion nach Erreichen einer markernegativen Remission wird als wichtige Maßnahme nach erfolgter HDCT beschrieben. (Lorch 2007; Kondagunta 2006; Rick 2004; Vaena 2003) Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Keiner der vier Patienten mit markernegativer partieller Remission, die eine zusätzliche Tumorresektion erhielten, profitierten. Die Histologie des Resektats ergab bei 3/4 (75%) der Patienten ausschließlich nekrotisches Gewebe. Der vierte Patient (UPN 13) mit vitalem Tumor im Resektat erlitt trotz Operation nach 4 Monaten ein Rezidiv. Dagegen lebten zwei der Patienten (UPN 12 und 15), die eine markernegative partielle Remission mit technisch resektablen Tumorresiduen erzielt hatten, die aber nicht reseziert wurden, nach einer jeweiligen Nachbeobachtungszeit von 27 und 13 Monaten ohne Progress.

Von der Durchführung einer „desperation surgery“ profitierte eindeutig 1/2 (50%) Patienten (UPN 09). Nach Resektion von vitalen Tumoranteilen lebte dieser Patient in chirurgischer kompletter Remission rezidivfrei über eine Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten. Dieser Patient erfüllte die Kriterien, die

für eine günstige Prognose nach Residualtumorresektion definiert worden sind, nämlich einfache und gut resektable Manifestation und alleinige AFP-Erhöhung. (Murphy 1993) Der andere Patient (UPN 03), bei dem ebenfalls eine „desperation surgery“ durchgeführt wurde, hatte kein günstiges Risikoprofil. Das Resektat dieses Patienten zeigte jedoch trotz präoperativer Markererhöhung kein vitales Tumorgewebe im Resektat. Der Patient lebte rezidivfrei in pathologischer kompletter Remission über eine Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten.

5.4 Tax-HD-PEI bei Patienten mit ungünstiger Prognose

Da es besonders wünschenswert ist, Patienten mit sehr schlechter Prognose unter den zur Zeit verfügbaren Therapiestrategien eine effektivere Therapieoption anbieten zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit der individuelle Patientenverlauf der Patienten mit sehr ungünstigen Prognosemerkmalen gesondert beschrieben. Dabei wurde zu den sehr ungünstigen Prognosemerkmalen gezählt, ein Beyer Score > 2 , stark erhöhte Tumormarkerwerte, ein PMNSGCT sowie eine cerebrale Metastasierung.

Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten mit mindestens einem dieser sehr ungünstigen Prognosemerkmale von Tax-HD-PEI profitierte.

Beide Patienten (UPN 10 und 12) mit einem Beyer Score > 2 lebten nach jeweils 36 und 27 Monaten rezidivfrei. Ursprünglich bedeutete ein Scorewert > 2 ein zweijähriges ereignisfreies Überleben von nur 5% und ein zweijähriges Gesamtüberleben von 8% und damit keine Indikation zur HDCT. Neuere HDCT-Studien, die Patienten trotz eines Scorewerts > 2 einschlossen, erreichten allerdings bereits bessere Ergebnisse bei diesen Patienten, so dass sich die Aussage von Beyer et al. durch die Einführung neuer Therapiestrategien relativiert. Margolin et al. erzielten mit dem „Tax-ICE“ Schema ein zweijähriges progressionsfreies Überleben von 18%. Vaena et al. erreichten mit einer sequentiellen HDCT mit Carboplatin und Etoposid ein zweijähriges ereignisfreies Überleben von ca. 30%, und Einhorn et al. berichteten über ein krankheitsfreies Überleben bei 47% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten ebenfalls mit der Kombination aus Carboplatin und Etoposid. (Einhorn 2007; Margolin 2005; Vaena 2003)

Ein stark erhöhter AFP-Wert vor Durchführung der Salvagetherapie war bei den multivariaten Analysen von Beyer et al. und Einhorn et al. als Risikofaktor nicht signifikant. Allerdings wurde für Patienten mit einem AFP-Wert > 1.000 ng/ml ein schlechteres Überleben beschrieben. (Einhorn 2007; Vaena 2003), so dass in der vorliegenden Arbeit ein stark erhöhter AFP-Wert vor Durchführung der HDCT als ungünstiger Risikofaktor dargestellt wurde.

In der vorliegenden Analyse wurde ein Patient (UPN 09) mit einem sehr hohen AFP-Wert eingeschlossen. Bei diesem wurde durch Tax-HD-PEI eine vollständige Residualtumorresektion als „desperation surgery“ möglich und damit ein krankheitsfreies Überleben über eine Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten.

Patienten mit einem PMNSGCT haben eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten mit einem gonadalen oder retroperitonealen Primärtumor. (Kondagunta 2006; Vaena 2003; Motzer 2000b; IGCCCG 1997; Beyer 1996) In der konventionell dosierten Salvagetherapie erzielten diese Patienten seltener eine komplette Remission und hatten höhere Rezidivraten. (Loehrer 1998; McCaffrey 1997; Saxman 1994) Eine multivariate Analyse ergab bei Patienten mit PMNSGCT und inkomplettem Ansprechen auf Primärtherapie, die mit einer HDCT als Salvagetherapie behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit von nur 6 Monaten. (Hartmann 2001)

In dem aktuell analysierten Patientenkollektiv befand sich ein Patient mit einem PMNSGCT (UPN 17), der nur mit einer markerpositiven partiellen Remission auf die initiale Chemotherapie angesprochen hatte, und damit eine ausgesprochen ungünstige Prognose hatte. (Kondagunta 2006; Saxman 1994) Dieser Patient erzielte ein Ansprechen auf Tax-HD-PEI, war nach 14 Monaten jedoch erneut progredient und starb nach 27 Monaten. Somit konnte die ungünstige Prognose von Patienten mit PMNSGCT auch an dem individuellen Krankheitsverlauf dieses Patienten bestätigt werden. Ein weiterer Patient mit unbekannter Primärtumorlokalisation (UPN 01) gehörte ebenfalls zu den progredienten Patienten nach HDCT. Auffallend war, dass dieser Patient zwar eine komplette Remission nach der HDCT erreichte, aber im Gegensatz zu den anderen Patienten mit einem vergleichbar guten Therapieansprechen, die nach HDCT erreichte komplette Remission langfristig nicht aufrechterhalten konnte.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnten alle Patienten mit einem retroperitonealen Primärtumor eine langfristige komplette Remission durch Tax-HD-PEI erzielen. Dies bestätigt, dass Patienten mit einem retroperitonealem Primärtumor wahrscheinlich keine schlechtere Prognose nach einer Salvagetherapie mit HDCT haben als Patienten mit gonadalem Primärtumor. (Hartmann 2001; Beyer 1996)

Eine ungünstige Prognose für das Ansprechen auf eine Salvagetherapie haben Patienten mit einer extrapulmonalen Organmetastasierung, vor allem mit cerebraler Manifestation. (Beyer 2003) Außerdem wurden bei cerebral metastasierten Patienten, die mit einer HDCT behandelt wurden, erhöhte Mortalitätsraten auf Grund von intrazerebralen Blutungen beschrieben. (Lotz 2005) Trotz dieses Risikos wurde bei zwei Patienten mit einer cerebralen Metastasierung (UPN 12 und 15) im Rezidiv eine HDCT mit Tax-HD-PEI durchgeführt. Beide Patienten profitierten von der Durchführung der HDCT und leben jeweils 27 und 13 Monaten in anhaltender tumormarker negativer partieller Remission.

5.5 Tax-HD-PEI für ein selektioniertes Patientenkollektiv

Eine rationale Anwendung einer intensiven und nebenwirkungsreichen Therapieform erfordert, dass Patienten, die von dieser Therapie profitieren, möglichst bereits vor Beginn der Therapie identifizierbar sein sollten. Spätestens die Ergebnisse der randomisierten „IT-94 Studie“ zeigten, dass die Anwendung einer HDCT in der Salvagetherapie auf ein selektioniertes Patientenkollektiv beschränkt sein sollte. (Pico 2005) Eine sorgfältig angelegte retrospektive „matched-pair“ Analyse konnte einen möglichen Überlebensvorteil einer HDCT gegenüber der konventionell dosierten Salvagetherapie von ungefähr 10% zeigen, vor allem bei Patienten mit schlechter Prognose. (Beyer 2002) Ein derzeit aktives internationales Studienprojekt untersucht Prognosefaktoren für das Therapieansprechen bei rezidierten bzw. refraktären Patienten mit GCT. Die Ergebnisse sollen eine transparente Therapieentscheidung in der Salvagetherapie ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einem rezidierten bzw. refraktären NSGCT mit ungünstiger Prognose beschrieben. Tax-HD-PEI wurde

nicht bei Patienten mit rezidierten bzw. refraktären Seminom eingesetzt, da diese Patienten vergleichsweise gute Heilungsaussichten auch mit konventionell dosierter Therapie haben. (Krege 2008b; Vuky 2001; Loehrer 1998; Miller 1997) Weiterhin befinden sich in dem analysierten Patientenkollektiv keine Patienten mit einem Spätrezidiv, da diese schlecht auf Chemotherapie ansprechen und primär chirurgisch behandelt werden sollten. (Krege 2008b; Ronnen 2005)

Die Anwendung der bereits veröffentlichten Prognosescores von Beyer et al. und Einhorn et al. konnten in der vorliegenden Arbeit die Prognose nach Behandlung mit Tax-HD-PEI nur sehr eingeschränkt vorhersagen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit cisplatinrefraktären bzw. absolut cisplatinrefraktären NSGCT von der Durchführung einer HDCT mit Tax-HD-PEI profitieren könnten. Lediglich zwei der bekannten Prognosefaktoren könnten nach der vorliegenden Analyse für den Erfolg einer Therapie mit Tax-HD-PEI entscheidend sein: das Vorliegen eines PMNSGCT und das Ansprechen auf die vorangegangene cisplatinhaltiger Primärtherapie. (Siehe dazu Tabelle 5.5:1 und Tabelle 5.5:4 im Ergebnisteil.)

5.6 Akute Toxizitäten

In der vorliegenden Analyse wurde deutlich, dass die Toxizitäten durch eine HDCT mit Tax-HD-PEI erheblich sind. Die einzige Rechtfertigung für die Durchführung einer solchen Therapie war, dass bei den untersuchten Patienten mit ungünstiger Prognose mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen keine Heilung hätte erreicht werden können.

Myelosuppression, Mukositis und Infektionen \geq Grad III waren die häufigsten akuten Toxizitäten, die bei jeweils mehr als der Hälfte der Patienten auftraten. Diese sind typische unerwünschte Nebenwirkungen, die in den meisten Studien zur HDCT mit ähnlicher Häufigkeit erwähnt wurden. (Lorch 2007; Hoffmann 2001; Rick 2001; Bhatia 2000)

Spezifische Nebenwirkungen, die mit den eingesetzten Zytostatika und vor allem bei den Medikamenten Cisplatin und Paclitaxel auftreten, sind Neurotoxizität, Nephrotoxizität und Ototoxizität. Diese spezifischen Toxizitäten traten jeweils bei mindestens einem Patienten ausgeprägt auf.

Besonders häufig waren Polyneuropathien und kamen bei 6/17 (35%) Patienten mit dem Schweregrad I oder II vor und bei 4/17 (24%) Patienten mit dem Schweregrad III oder IV. Allerdings traten unter Einsatz von HDCT-Schemata, die kein Paclitaxel enthielten, ebenfalls Polyneuropathien mit einer Häufigkeit von mehr als 50% auf. Entsprechende Studien beschrieben Beeinträchtigungen des Grads \geq III jedoch nur bei etwa 3 - 6% der Patienten. (Lorch 2007; Rodenhuis 1999; Rick 1998)

Die alternativen Therapiestrategien mit konventionell dosiertem TIP und hoch dosiertem TaxICE beschrieben Polyneuropathieraten, die mit den genannten Studien vergleichbar sind. (Kondagunta 2005; Motzer 2000a)

In den wenigsten HDCT-Regimen wird auf Grund der hohen Nephrotoxizität Cisplatin eingeschlossen und anstelle dessen hauptsächlich Carboplatin verwendet. In der vorliegenden Analyse unter Verwendung von konventionellen Dosen von Cisplatin trat eine Nephrotoxizität des Grads III bei 1/17 (6%) Patienten auf. Bei diesem Patienten wurde wegen der eingeschränkten Nierenfunktion der dritte Zyklus Tax-HD-PEI nicht durchgeführt. Diese Rate von 6% liegt nicht höher als in vergleichbaren Studien unter Verwendung von hoch dosiertem Carboplatin.

Ototoxizität ist eine bekannte Nebenwirkung von Cisplatin. Eine persistierende und klinisch beeinträchtigende Ototoxizität trat unter Tax-HD-PEI lediglich bei einem Patienten auf. Somit unterscheidet sich auch die Rate dieser akuten Nebenwirkung von Tax-HD-PEI nicht von derjenigen vergleichbarer HDCT-Schemata. Vorangehende Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis von Cisplatin und dem Auftreten einer Ototoxizität unter einer HDCT darstellen, so dass insbesondere intensiv vorbehandelte Patienten gefährdet sind. (Dubs 2004; Bokemeyer 1996)

Insgesamt zeigt der Vergleich von Tax-HD-PEI mit anderen vergleichbar intensiven Salvagetherapieschemata, dass die Rate an ausgeprägten nichthämatologischen Toxizitäten mit Tax-HD-PEI nicht wesentlich höher zu sein scheint. (siehe Tabelle 5.6.1.)

Der Einsatz von Tax-HD-PEI in der Primärtherapie zeigte dagegen ein geringeres Ausmaß an therapieassoziierten Toxizitäten des Schweregrads III/IV. (Hartmann 2007) Dieser Vergleich legt nahe, dass bei den intensiv vorbehandelten Patienten

des vorliegenden Patientenkollektives ein höheres Risiko bestand, ausgeprägte Toxizitäten zu entwickeln. (Fossa 2007; Hoffmann 2001; Bokemeyer 1996)

Die Toxizitäten von Tax-HD-PEI in der Salvagetherapie waren bei der Mehrzahl der Patienten dennoch gut beherrschbar. Allerdings scheinen mit Tax-HD-PEI, ebenso wie mit dem Einsatz der meisten anderen HDCT-Schemata, therapieassoziierte Todesfälle trotz adäquater Supportivmaßnahmen nicht vollständig vermeidbar zu sein. Die Mortalitätsraten lagen in vergleichbaren Studien zum Einsatz der HDCT als Salvagetherapie bei bis zu 16%. (Lotz 2005; McNeish 2004; Vaena 2003; Bhatia 2000; Motzer 2000b) Niedrige Mortalitätsraten fanden sich dabei vorrangig in Studien mit nur gering vorbehandelten Patienten bzw. nur geringer Tumormanifestation. (Bhatia 2000, Motzer 2000b) Die Mortalitätsrate von 6% im vorliegenden Kollektiv intensiv vorbehandelter Patienten mit schlechten Prognosefaktoren ist somit vergleichbar zu anderen Untersuchungen. Aus diesem Grund sollte der Einsatz einer HDCT auch weiterhin nur unter strengster Indikationsstellung und unter Ausschöpfung aller anderen, weniger toxischen Therapieverfahren erfolgen.

Tabelle 5.6:1: Vergleich akuter Toxizitäten des Grads \geq III in der Salvagetherapie

Autoren	Vaena CE ¹	Motzer TICE ²	Lorch CE ³	Lorch CEC ³	Rick CET ⁴	Einhorn CE ⁵	Motzer TIP ⁶	Tax-HD-PEI
	N = 63 *	N = 36	N = 108	N = 103	N = 62* ²	N = 184	N = 46	N = 17
Tox. \geq III°	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
PNP		1 (3)	3 (3)	6 (6)	15 (24)* ³	9 (5)	3 (7)	4 (24)
Nephrotox.	1 (2)	1 (3)			2 (4)	4 (2)	4 (9)	1 (6)
Ototox.		1 (3)			20 (32)			1 (6)
Kardiotox.			6 (6)	12 (12)				1 (6)
Pneumotox.						3 (2)		2 (12)
Infektionen	5 (8)	9 (25)	89 (82)	59 (57)	55 (89)		22 (48)	10 (59)
GI		4 (11)			53 (85)	30 (16)		8 (47)
Hepatotox.			12 (11)	21 (20)	9 (15)	6 (3)	1 (2)	5 (29)
Letalität	5 (8)	-	4 (4)	16 (16)	1 (2)	5 (3)	1 (2)	1/18 (6)

* nur letale Toxizitäten werden genannt, *² PNP und Ototoxizität $>$ II°; *³rein sensorisch, sensomotorische Tox. bei 18/62 (29%)

Abk.: CE = HDCT mit Carboplatin und Etoposid; CEC = HDCT mit Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid; GI = gastrointestinale Toxizität; PNP = Polyneuropathie; TICE = HDCT mit Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; TIP = CDCT mit Paclitaxel; Ifosfamid, Cisplatin; Tox. = Toxizitäten

Quellen: ¹ (Vaena 2003); ² (Motzer 2000b); ³ (Lorch 2007); ⁴ (Rick 2001); ⁵ (Einhorn 2007); ⁶ (Motzer 2000a)

5.7 Vergleich mit Therapieschemata

Der Vergleich mit bereits publizierten Studien zeigt, dass die Ergebnisse der vorliegenden Analyse ermutigend sind, nämlich ein beobachtetes progressionsfreies Überleben von 61%, ein Gesamtüberleben von 72% und ein ereignisfreies Überleben von 45% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monate).

Vaena et al. berichteten über 63 Patienten, die von 1988 bis 2001 mit einer HDCT mit CE oder CEI als Salvagetherapie behandelt worden waren. (Vaena 2003) Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben betrug nach einem Jahr 52% und nach zwei Jahren 40%. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben lag nach zwei Jahren bei 32%. Auch der Subgruppenvergleich der Patienten mit sehr ungünstiger Prognose zeigt, dass mit Tax-HD-PEI, insbesondere bei cisplatinrefraktären Patienten, möglicherweise bessere Ergebnisse erzielt werden können. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Range 4 – 66 Monate) lebten 75% der cisplatinrefraktären und absolut cisplatinrefraktären Patienten ereignisfrei. Vaena et al. beschrieben dagegen bei diesen Patienten nur ein ereignisfreies Überleben von 37% (95%-Konfidenzintervall 24 – 50%) nach zwei Jahren. Der Subgruppenvergleich der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ist in Tabelle 5.7:1 dargestellt.

Kondagunta et al. berichteten über 47 Patienten, die von 1998 bis 2003 mit TaxICE in der Salvagesituation behandelt worden waren. (Kondagunta 2007) Die Ergebnisse sind mit Tax-HD-PEI vergleichbar. Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben betrug bei Kondagunta et al. nach einem Jahr 63%. Krankheitsfrei lebten nach einem Jahr und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten (Range 16 – 79 Monate) noch 43% der Patienten. Nach Tax-HD-PEI lebten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monate) 50% der Patienten krankheitsfrei.

In einer multizentrisch angelegten, prospektiven Studie erreichten Lorch et al. mit einer sequentiellen HDCT mit drei Zyklen CE eine komplette Remissionsrate nach alleiniger HDCT von 22%. Dieses vergleichbare Therapieansprechen wurde bei einem Patientenkollektiv mit deutlich besseren Prognosemerkmalen erreicht. Obwohl eine Residualtumorresektion in der Studie von Lorch et al. häufiger

durchgeführt worden war, lag das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr bei vergleichbaren 53%. Die Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtüberleben nach einem Jahr lag bei 80% und war damit besser als das erreichte Gesamtüberleben in der vorliegenden Analyse.

Tabelle 5.7.1: Subgruppenvergleich der Patienten mit ungünstiger Prognose

Subgruppen	Ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit*	
	CE/CEI ¹ % (95%-KI)	Tax-HD-PEI n/N (%)
HCG \geq 1000 U/L	26 (8 – 44)	2/2 (100)
AFP \geq ng/ml	18 (0 – 37)	1/1 (100)
refraktär	37 (24 – 50)	9/12 (75)* ²
PMNSGCT	-	0/1 (0)
Beyer Score >2	30 (11 – 49)	2/2 (100)

* bezieht sich auf die Zeitspanne von zwei Jahren

*² mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 19 Monate (Range 4 – 66 Monate)

Quelle: ¹ (Vaena 2003)

Abk.: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

5.8 Spättoxizitäten

Die mediane Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Analyse von 17 Monaten war für die Evaluation von Spättoxizitäten vergleichsweise kurz. Für eine umfassende Evaluation wären eine längere Nachbeobachtungszeit und zusätzliche Untersuchungsmethoden notwendig gewesen. Dies sollte in zukünftigen Studien zur Evaluation möglicher Spättoxizitäten umfassender betrachtet werden, um den Langzeitnutzen einer HDCT mit Tax-HD-PEI besser beurteilen zu können.

Die spezifischen Spätfolgen einer HDCT bei Patienten mit einem GCT sind bislang nur wenig untersucht worden. Aus der Literatur sind als typische Spättoxizitäten nach intensiver Chemotherapie von Patienten mit GCT neben persistierenden akuten Toxizitäten, die Entstehung von sekundären Leukämien, das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und gonadale sowie erektile Funktionsstörungen bekannt. (Haugnes 2008; Dahl 2007; Haugnes 2007; Fossa 2007; Huddart 2005;

Metzner 2002; Meinardi 2000; Hartmann 1999; Jakob 1998) Außer Organtoxizitäten können bei Patienten mit GCT auch psychische Beeinträchtigungen nach Chemotherapie auftreten. (Dahl 2005; Fossa 2003a; Rudberg 2002)

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden an neu aufgetretenen Toxizitäten, die sechs Monate nach der Therapie noch vorhanden waren, persistierende Polyneuropathien bei 4/17 (24%) Patienten, und jeweils bei 1/17 (6%) Patienten bestand eine fortdauernde Ototoxizität, Nephrotoxizität und Leukopenie, ein reaktives depressives Syndrom, eine erektile Dysfunktion und eine Belastungsdyspnoe nach Thorakotomie. Da diese therapiebedingten Nebenwirkungen die Lebensqualität direkt beeinflussen, werden diese im folgenden Abschnitt nochmals detaillierter diskutiert.

5.9 Lebensqualität

In der vorliegenden Arbeit wurde die Lebensqualität von 14/17 (82%) der überlebenden Patienten im Zeitraum zwischen vier bis zwölf Monaten nach Tax-HD-PEI untersucht.

Veröffentlichte Lebensqualitätsstudien beschreiben, dass Überlebende eines GCT eine gute Lebensqualität hätten, die, Jahre nach Behandlung des GCT gemessen, vergleichbar mit der Lebensqualität der Normalbevölkerung sei. (Fleer 2006; Mykletun 2005; Fossa 2003b; Joly 2002) Allerdings schlossen die meisten Arbeiten Patienten mit erfolgreicher Primärtherapie ein, die nicht mit einer Rezidivdiagnose und einer Salvagetherapie belastet gewesen waren.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit hatte zum Zeitpunkt der Bewertung ihrer Lebensqualität ein medianes Alter von 32 Jahren und bewertete diese im ersten Jahr nach HDCT im Median mit 67/100. Dieser Wert ist um 10 Punkte schlechter als der Wert bei einer männlichen Normalbevölkerung im Alter zwischen 18 und 49 Jahren. (Huddart 2005)

Hensel et al. untersuchten ebenfalls die Lebensqualität von 304 deutschen Patienten mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30, die eine HDCT als Therapie eines soliden Tumors oder einer hämatologischen Neoplasie erhalten hatten. (Hensel 2002) Der durchschnittliche Wert dieses Patientenkollektivs mit einem medianen Alter von 47 Jahren betrug ebenfalls 67/100. Hensel et al. zeigten allerdings, dass

die Beurteilung der Lebensqualität ihrer untersuchten Patienten bei jüngeren Patienten bessere Werte erreichte als bei den älteren. Auf der anderen Seite lag die durchschnittliche Lebensqualität, die im ersten Jahr nach einer HDCT beurteilt wurde, in dieser Studie bei Werten < 60 . Erst vier Jahre nach HDCT erreichte in dieser Untersuchung die Lebensqualität der Patienten Werte entsprechend der Normalbevölkerung.

Fossa et al. beurteilten in einer prospektiven Lebensqualitätsstudie 666 Patienten, die eine Standardchemotherapie eines GCT erhalten hatten. Auch diese Autoren konnten zeigen, dass die meisten Dimensionen der Lebensqualität von den Patienten in der Zeit drei bis sechs Monate nach Therapie am schlechtesten bewertet wurden, und dass zwei Jahre nach der Therapie bei 87% der Patienten die allgemeine Lebensqualität den selben oder einen besseren Wert als vor der Therapie erreicht hatte. (Fossa 2003b) Auch in der Studie von Fossa et al. wurde zur Evaluation der Lebensqualität der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen verwendet. Der niedrigste Wert der allgemeinen Lebensqualität lag im Durchschnitt bei 62/100 bis 64/100 und erreichte zwei Jahren nach abgeschlossener Chemotherapie Werte zwischen 77/100 und 79/100.

Trotz der intensiven Behandlung ist im Vergleich zu den zitierten Studien die gemessene Lebensqualität nach Therapie mit Tax-HD-PEI erstaunlich gut und eine weitere Verbesserung der Lebensqualität mit zunehmendem Abstand zur HDCT ist denkbar und wahrscheinlich.

Die Patienten der vorliegenden Analyse zeigten im Beobachtungszeitraum im Vergleich zur Normalbevölkerung in allen Funktionsebenen mindestens um 10 Punkte erniedrigte Werte. Die niedrigsten Werte betreffen die Dimension „role functioning“ und „social functioning“. Fossa et al. beschrieben in diesen Funktionsbereichen unmittelbar nach durchgeführter Chemotherapie den stärksten Abfall der Werte. Zwei Jahre nach Therapie erreichten allerdings 93% der Patienten, die Dimension „role functioning“ betreffend, und 88% der Patienten, die Dimension „social functioning“ betreffend, mindestens den Ausgangswert vor Beginn der Therapie. Im Gegensatz zu den übrigen Funktionsebenen scheint besonders die Dimension „cognitive functioning“ für bleibende Beeinträchtigungen anfällig zu sein. (Fossa 2003b; Hensel 2002) Diese lag bei

den Patienten der vorliegenden Arbeit bei 67/100 und damit 33 Punkte schlechter als in der Normalbevölkerung.

Die Patienten der vorliegenden Arbeit nannten an körperlichen Symptomen Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schlafstörungen und Müdigkeit. Es ist auffällig, dass die Normalbevölkerung unter mehr körperlichen Symptomen zu leiden scheint als das in der vorliegenden Arbeit analysierte Patientenkollektiv. Dieses Phänomen wurde auch in veröffentlichten Studien beobachtet und wurde dort mit einer positiveren Sichtweise und größerer Lebenszufriedenheit von Überlebenden eines GCT erklärt. (Rudberg 2002; Kaasa 1991)

Studien, die die Lebensqualität von Überlebenden eines GCT untersuchten, fokussierten in letzter Zeit Faktoren, die mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert sind. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine schlechtere Lebensqualität nicht von der Behandlungsstrategie abhängig ist. (Fleer 2006; Mykletun 2005; Fossa 2003a) Außerdem konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit GCT, die eine HDCT erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten nach einer CDCT in sieben von acht Dimensionen ihrer Lebensqualität keine signifikant schlechteren Werte erzielten. (Miyake 2004)

Mehrere veröffentlichte Studien beschrieben eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Therapienebenwirkungen und reduzierter Lebensqualität. (Myletun 2005; Fossa 2003a; Rudberg 2002; Bokemeyer 1996) In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich Therapienebenwirkungen, die auch sechs Monate nach Abschluss der Behandlung mit Tax-HD-PEI noch stark ausgeprägt waren. Diese könnten für eine reduzierte Lebensqualität betroffener Patienten verantwortlich sein und bei deren Persistenz eine Normalisierung ihrer Lebensqualität verhindern.

Die Evaluation der Lebensqualität mittels des QLQ-C30 Fragebogens berücksichtigt nicht sexuelle Aspekte und die Fertilität der Patienten. Ein Patient gab jedoch an nach Tax-HD-PEI eine erektile Funktionsstörung entwickelt zu haben. Veröffentlichte Studien zeigten, dass, noch Jahre nach abgeschlossener Therapie eines GCT, Patienten ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung ihres sexuellen Erlebens haben. (Dahl 2007; Huddart 2005; Rudberg 2002; Joly 2002 Hartmann 1999) Dabei scheint die neurotoxische und vaskulär schädigende Wirkung der Chemotherapie bedeutend zu sein. (Dahl 2007; Hartmann 1999)

Chemotherapeutisch behandelte Patienten haben weiterhin ein erhöhtes Risiko eine gonadale Funktionsstörung zu entwickeln. (Huddart 2005; Meinardi 2000; Jakob 1998; Bokemeyer 1996)

Die gonadale Funktion der Patienten nach Behandlung mit Tax-HD-PEI ist nicht bekannt, und ist in dem analysierten Patientenkollektiv nicht ermittelt worden.

Die Lebensqualität wird mittels des QLQ-C30 Fragebogens auch in Bezug auf das psychische Befinden hin untersucht. Dabei gaben 4/14 (29%) Patienten an, sehr sorgenvoll zu sein und bei einem dieser Patienten wurde ein reaktives depressives Syndrom diagnostiziert.

Veröffentlichte Studien beschreiben, dass Überlebende eines GCT ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Angststörung haben. Dieses Risiko für die Entwicklung einer Depression konnte jedoch nicht von allen Autoren beobachtet werden. (Dahl 2005; Fossa 2003a) Der Vergleich zwischen Überlebenden eines rezidierten GCT und Überlebenden, die kein Rezidiv erlitten hatten, zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz einer Angststörung bzw. einer Depression. (Dahl 2005) Dem gegenüber wurde in einer japanischen Lebensqualitätsstudie, die Überlebende eines GCT nach einer CDCT und nach einer HDCT verglich, beschrieben, dass diejenigen, die mit einer HDCT therapiert worden waren, eine signifikant geringere psychische Gesundheit hatten. (Miyake 2004)

Angststörungen, Depression und zusätzliche Morbidität scheinen möglicherweise assoziiert zu sein mit dem Vorkommen von chronischer Fatigue bei Patienten mit GCT. (Fossa 2003a) Auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit und des nicht zur Evaluation chronischer Nebenwirkungen entwickelten Fragebogens, lässt sich keine Aussage über das Vorkommen eines „chronischen Fatigue Syndroms“ im analysierten Patientenkollektiv machen, obgleich einiger der Patienten unter Müdigkeit, Schmerzen und Schlafstörung litten, die Symptome der chronischen Fatigue sind.

Die Darstellung der Lebensqualität der untersuchten Patienten zeigte auffällig hohe Werte bei der Dimension „finanziellen Schwierigkeiten durch ihre Erkrankung“. Dieser Aspekt sollte in weiteren Studien untersucht werden, da finanzielle Schwierigkeiten wiederum ein Risiko für die Entstehung weiterer Beeinträchtigungen der Lebensqualität darstellen könnten. (Dahl 2005)

Das Risiko der Entwicklung einer sekundären Leukämie ist nach hohen kumulativen Etoposiddosen erhöht. Leukämien treten zumeist ab etwa zwei Jahren nach Therapie auf. (Wierecky 2005; Kollmannsberger 1999; Jakob 1998) Das Risiko ist dabei besonders bei Patienten erhöht, die Etoposid über einen längeren Zeitraum erhielten und dadurch einer kumulativen Dosis von mehr als 2 g/m² ausgesetzt waren. (Wierecky 2005; Kollmannsberger 1999) Paclitaxel ist nach heutiger Erfahrung nicht leukämogen. (Wierecky 2005) Zusätzlich wurde beschrieben, dass vermehrt kardiale Ereignisse mit einer Latenz von bis zu 16 Jahren auftraten bei Patienten, die mit cisplatinhaltiger Chemotherapie behandelt worden waren. (Meinardi 2000) Das kardiovaskuläre Risiko ist insbesondere gesteigert bei Patienten, die hohe Dosen an Cisplatin erhalten hatten. (Haugnes 2008)

Die Lebensqualität wurde in der vorliegenden Arbeit nur im ersten Jahr untersucht, so dass eine Aussage über die langfristige Lebensqualität der Patienten kaum möglich ist. Die Dauer der Nachbeobachtungszeit ist somit auch noch zu kurz um die Persistenz der Toxizitäten, das Auftreten von kardialen Ereignissen und die Entstehung von sekundären Neoplasien beurteilen zu können. Diesen Aspekten sollte in nachfolgenden Untersuchungen weiter nachgegangen werden.

5.10 Kritik an der Analyse

Die vorliegende Arbeit stellt eine deskriptive, retrospektive Analyse der Durchführbarkeit von Tax-HD-PEI bei Patienten mit rezidierten bzw. refraktären NSGCT dar.

Das Design der Analyse erlaubt nur eine begrenzte Interpretationsmöglichkeit der Ergebnisse: Die Darstellung eines kleinen und selektionierten Patientenkollektivs erlaubt wiederum auch nur eine sehr eingeschränkte Übertragung der Ergebnisse auf andere Patientenkollektive. Die retrospektive und somit nicht kontrollierte Analyse ist anfällig für Fehlerquellen („Bias“), welche erheblichen Einfluss auf das Therapieergebnis haben können. Dennoch erlaubte die vorliegende Analyse Erkenntnisse zum Einsatz von Tax-HD-PEI zu gewinnen, die es ermöglichen den weiteren Einsatz dieser Therapiekombination zu beurteilen. Zudem war in der vorliegenden Analyse eine umfassende und weitgehend lückenlose Dokumentation der positiven und negativen Therapieauswirkungen möglich durch

den Einschluss von Patienten, die konsekutiv an einem spezialisierten Zentrum behandelt wurden.

Eine mediane Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten ermöglichte nur eine eingeschränkte Beurteilung des langfristigen Therapieansprechens. Die meisten Rezidive bei Patienten mit GCT treten jedoch innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren nach Abschluss der Therapie auf. Rezidive nach mehr als zwei Jahren sind selten. (Einhorn 2007; Lorch 2007; Bhatia 2000) Daher kann erwartet werden, dass die Mehrzahl der zu erwartenden Rezidive im vorliegenden Patientenkollektiv in der Analyse erfasst werden konnte.

Da aufgetretene Toxizitäten noch Jahre nach der Therapie rückläufig sind und sich andererseits Spätschäden, wie z.B. sekundäre Neoplasien, erst nach einiger Latenz entwickeln, hätte eine längere Nachbeobachtungszeit eine umfassendere und zuverlässigere Einschätzung der therapiebedingten Toxizitäten erlaubt. (Haugnes 2008; Einhorn 2007; Jakob 1998) Weiterhin ist die Lebensqualität eines Patienten nur bedingt objektivierbar und deren Messung nicht direkt, sondern nur über das Konstrukt eines Fragebogens möglich. Bei der Auswertung von Fragebögen, die der Messung der Lebensqualität dienen, werden Werte, die das Ausmaß der Lebensqualität beschreiben sollen, meist intervallskaliert behandelt. Dieses Vorgehen kam auch beim Einsatz des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und bei der Auswertung der vorgegebenen Algorithmen zur Anwendung. (Fayers 1995) Es ist allerdings unklar, ob die Merkmalsdifferenzen für unterschiedliche Items des Fragebogens tatsächlich gleich sind, und die Merkmalsausprägungen nicht eher Werte einer Ordinalskala abbilden. Dies bedeutet, dass Differenzen in der Höhe der Lebensqualität möglicherweise nur eingeschränkt vergleichbar sind. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Differenz von 10 Punkten als relevant für das subjektive Befinden gewertet. (Huddart 2005)

Neben diesen allgemeinen Schwierigkeiten bei der Evaluation der Lebensqualität weist die vorliegende Arbeit als weitere methodische Schwäche auf, dass 3/17 (18%) der überlebenden Patienten von der Beurteilung ausgeschlossen werden mussten, da kein ausgefüllter Fragebogen zur Lebensqualität nach Therapieende vorlag.

Die Evaluation der Lebensqualität erfolgte mit Hilfe eines standardisierten, validierten und international verwendeten Fragebogens. Dieser wurde allgemein

für Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung entwickelt und erfasst somit keine Merkmale, die speziell Patienten mit einem GCT betreffen. Es wurden keine weiteren Instrumente zur krankheitsspezifischen Evaluation der Lebensqualität verwendet, so dass typische Probleme, die Überlebende eines GCT betreffen, nicht bei der Beschreibung der Lebensqualität dargestellt worden sind. Dazu gehören beispielsweise Sexualität, Körperselbstbild, Polyneuropathie und Hörminderung.

Die EORTC ist bemüht krankheitsspezifische Fragebögen zu veröffentlichen. Es existiert allerdings noch kein spezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit einem GCT. Ein Fragebogen für Patienten nach HDCT ist bereits entwickelt und wird zurzeit in Studien geprüft. (Velikova, G. et al., ICRF Cancer Medicine Research Unit)

Die Lebensqualität der Patienten wurde in Bezug gesetzt zu Daten, die repräsentativ für die norwegische männliche Normalbevölkerung im Alter zwischen 18 und 49 Jahren sind. Ein Vergleich der Daten setzt voraus, dass die interkulturellen Differenzen der deutschen und norwegischen Bevölkerung vernachlässigbar sind. Dies ist allerdings nicht gesichert und ein Vergleich der Lebensqualität des untersuchten Patientenkollektivs mit den entsprechenden Daten aus der norwegischen Bevölkerung nur bedingt zulässig.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in Bezug zu publizierten Studien gesetzt. Dabei ist zu beachten, dass somit ein Vergleich mit historischen Kontrollen angestellt wurde und dass, auf Grund des kleinen und retrospektiv analysierten Patientenkollektivs der vorliegenden Analyse, die Ergebnisse nur sehr bedingt verallgemeinert werden können. Rezidierte bzw. refraktäre GCT sind selten und die Patientenverläufe und -charakteristika entsprechend heterogen. Heterogene Patientenkollektive, geringe Fallzahlen und lange Rekrutierungszeiten führen leicht zu Patientenselektion und erschweren den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien. Deshalb kann die vorliegende Analyse lediglich Tendenzen aufzeigen, und Hinweise geben für die Planung weiterer Studienprojekte. Der Wert der Ergebnisse dieser Analyse liegt somit in der Abschätzung des möglichen Potentials einer HDCT mit Tax-HD-PEI und der Beschreibung der dabei zu erwartenden Komplikationen.

6 Abschließende Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit analysierte den Einsatz einer sequentiellen HDCT mit Tax-HD-PEI in der Salvagetherapie von Patienten mit GCT und ungünstiger Prognose. Es konnte gezeigt werden, dass bei dieser Gruppe von Patienten Tax-HD-PEI zwar noch mit akzeptablen Toxizitäten durchführbar war, aber immerhin zum Tod eines Patienten führte.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten (Range 4 – 66 Monaten) hatten 13/18 (72%) Patienten überlebt, und 8/18 (44%) Patienten lebten ereignisfrei. Die beobachtete Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens nach zwei Jahren betrug 62%. Die Analyse des Therapieansprechens der Patienten unter Einbeziehung bekannter Prognosefaktoren zeigte, dass insbesondere Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren von Tax-HD-PEI profitierten. Ein Patienten mit einem PMNSGCT und ein Patient mit unbekanntem Primärtumor waren hiervon jedoch ausgenommen, erlitten nach der HDCT ein erneutes Rezidiv ihrer Erkrankung und verstarben. Eine beobachtete progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 75% bei Patienten mit cisplatinrefraktären bzw. absolut refraktären NSGCT nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (Range 8 – 66 Monate) ist bemerkenswert. Es konnte zudem ein möglicher Zusammenhang zwischen Ansprechen auf cisplatinhaltige Primärtherapie und Ansprechen auf Tax-HD-PEI beobachtet werden. Der publizierte Nutzen einer Residualtumorresektion nach HDCT fand sich in der vorliegenden Analyse dagegen nicht, allerdings profitierten zwei Patienten von einer so genannten „desperation surgery“ nach HDCT.

Akute nicht-hämatologische Therapienebenwirkungen traten vorrangig in Form von gastrointestinalen Toxizitäten, Nephrotoxizität und Polyneuropathien auf. An Spättoxizitäten fanden sich Polyneuropathien des Grads I/II bei mindestens 1/17 (6%) Patienten und des Grads III/IV bei 3/17 (18%) Patienten. Jeweils 1/17 (6%) Patienten entwickelte an fortdauernden Toxizitäten eine Nephrotoxizität, eine Ototoxizität, ein reaktives depressives Syndrom, eine erektile Dysfunktion, eine

persistierende Leukopenie und eine Belastungsdyspnoe nach Durchführen einer Thorakotomie. Die von den Patienten beurteilte Lebensqualität im ersten Jahr nach der HDCT war überraschend gut und vergleichbar mit Patienten, die eine primäre CDCT erhalten hatten. Auffällig war, dass viele Patienten angaben, durch ihre Erkrankung in finanzielle Schwierigkeiten gekommen zu sein.

Die Ergebnisse im Vergleich mit veröffentlichten Studien zur HDCT zeigen einen möglichen Stellenwert von Tax-HD-PEI in der Salvagetherapie bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren. Auf Grund der eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientenkollektive muss der mögliche Nutzen von Tax-HD-PEI in weiteren Studien geprüft werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse rechtfertigen aber den weiteren Einsatz von Tax-HD-PEI als Einzelfallentscheidungen bei individuellen Patienten.

7 Literatur

1. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
2. Beyer, J., Siegert W., Rick O., *Salvage-Therapie von Patienten mit Hodentumoren und Rezidiv oder inkompletem Ansprechen auf Primärbehandlung*. Onkologe, 2003. **9**: p. 997-1003.
3. Beyer, J., et al., *High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables*. J Clin Oncol, 1996. **14**(10): p. 2638-45.
4. Beyer, J., et al., *High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis*. Ann Oncol, 2002. **13**(4): p. 599-605.
5. Bhatia, S., et al., *High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(19): p. 3346-51.
6. Bokemeyer, C., *Current trends in chemotherapy for metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors*. Oncology, 1998. **55**(3): p. 177-88.
7. Bokemeyer, C., et al., *Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer*. Ann Oncol, 1996. **7**(1): p. 31-4.
8. Cella, D.F., et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure*. J Clin Oncol, 1993. **11**(3): p. 570-9.
9. Chou, T.C., et al., *Computerized quantitation of synergism and antagonism of taxol, topotecan, and cisplatin against human teratocarcinoma cell growth: a rational approach to clinical protocol design*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(20): p. 1517-24.
10. Dahl, A.A., et al., *Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors?* Eur Urol, 2007. **52**(5): p. 1438-47.

11. Dahl, A.A., et al., *Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(10): p. 2389-95.
12. Dubs, A., et al., *Ototoxicity in patients with dose-intensive therapy for cisplatin-resistant germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2004. **22**(6): p. 1158; author reply 1158-9.
13. Einhorn, L.H., et al., *High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors*. N Engl J Med, 2007. **357**(4): p. 340-8.
14. Fayers P, A.N., Bjordal K et al. , *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. Brussels: EORTC Data Center, 1995.
15. Fleer, J., et al., *Quality of life of testicular cancer survivors and the relationship with sociodemographics, cancer-related variables, and life events*. Support Care Cancer, 2006. **14**(3): p. 251-9.
16. Fossa, S.D., A.A. Dahl, and J.H. Loge, *Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer*. J Clin Oncol, 2003a. **21**(7): p. 1249-54.
17. Fossa, S.D., et al., *Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20)*. J Clin Oncol, 2003b. **21**(6): p. 1107-18.
18. Fossa, S.D., et al., *Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(7): p. 533-44.
19. Fossa, S.D., et al., *Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours*. Br J Cancer, 1999. **80**(9): p. 1392-9.
20. Hartmann, J.T., et al., *Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer*. Br J Cancer, 1999. **80**(5-6): p. 801-7.
21. Hartmann, J.T., et al., *Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis*. J Clin Oncol, 2001. **19**(6): p. 1641-8.
22. Hartmann, J.T., et al., *Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction*

- chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2007. 25(36): p. 5742-7.*
23. Haugnes, H.S., et al., *Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. Ann Oncol, 2007. 18(2): p. 241-8.*
 24. Haugnes, H.S., et al., *Predicted cardiovascular mortality and reported cardiovascular morbidity in testicular cancer survivors. J Cancer Surviv, 2008. 2(3): p. 128-37.*
 25. Hensel, M., et al., *Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. Ann Oncol, 2002. 13(2): p. 209-17.*
 26. Hjerstad, M.J., et al., *Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). J Clin Oncol, 1998. 16(3): p. 1188-96.*
 27. Hoffmann, M., et al., *[Complications after high dose therapy and autologous stem cell transplantation. Retrospective study of an unselected patient sample]. Med Klin (Munich), 2001. 96(4): p. 196-201.*
 28. Huddart, R.A., et al., *Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. Br J Cancer, 2005. 93(2): p. 200-7.*
 29. IGCCCG, *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG): The International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers J Clin Oncol, 1997. 15: p. 594-603.*
 30. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hodentumor, *Studien: Registerstudie zur Salvagetherapie bei refraktären/rezidierten Keimzelltumoren. <<http://www.hodenkrebs.de/>>. Revisionsdatum: 01.04.2008.*
 31. Jakob, A., C. Kollmannsberger, L. Kanz, C. Bokemeyer, *Spättoxizität nach Chemotherapie maligner Hodentumoren Urologe A, 1998. 37: p. 635-647.*
 32. Joly, F., et al., *Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. J Clin Oncol, 2002. 20(1): p. 73-80.*
 33. Kaasa, S., et al., *Psychosocial well-being in testicular cancer patients. Eur J Cancer, 1991. 27(9): p. 1091-5.*

34. Kaplan EL, M.P., *Non-parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc, 1958. **53**: p. 457-481.
35. Karnofsky D.A., W.H.A., L.F. Craver, J.H. Burchenal, *The use of nitrogen mustards in palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma*. Cancer, 1948. **1**: p. 634-56.
36. Kollmannsberger, C., et al., *Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer*. Int J Cancer, 1999. **83**(6): p. 860-3.
37. Kollmannsberger, C., C. Nichols, and C. Bokemeyer, *Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors*. Cancer, 2006. **106**(6): p. 1217-26.
38. Kondagunta, G.V., et al., *Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2005. **23**(27): p. 6549-55.
39. Kondagunta, G.V., et al., *Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2007. **25**(1): p. 85-90.
40. Kondagunta, G.V. and R.J. Motzer, *Chemotherapy for advanced germ cell tumors*. J Clin Oncol, 2006. **24**(35): p. 5493-502.
41. Krege, S., et al., *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I*. Eur Urol, 2008a. **53**(3): p. 478-96.
42. Krege, S., et al., *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II*. Eur Urol, 2008b. **53**(3): p. 497-513.
43. Loehrer, P.J., Sr., et al., *Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor*. J Clin Oncol, 1998. **16**(7): p. 2500-4.
44. Lorch, A., et al., *Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 2007. **25**(19): p. 2778-84.

45. Lotz, J.P., et al., *Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation. Results of the phase II multicentric TAXIF trial.* Ann Oncol, 2005. **16**(3): p. 411-8.
46. Margolin, K.A., et al., *Paclitaxel-based high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for relapsed germ cell cancer.* Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(11): p. 903-11.
47. McCaffrey, J.A., et al., *Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival.* J Clin Oncol, 1997. **15**(7): p. 2559-63.
48. McNeish, I.A., et al., *Paclitaxel-containing high-dose chemotherapy for relapsed or refractory testicular germ cell tumours.* Br J Cancer, 2004. **90**(6): p. 1169-75.
49. Meinardi, M.T., et al., *Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity.* Cancer Treat Rev, 2000. **26**(6): p. 429-47.
50. Metzner, B., et al., *[Late infectious complications after high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation].* Med Klin (Munich), 2002. **97**(11): p. 650-8.
51. Miller, K.D., et al., *Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma.* J Clin Oncol, 1997. **15**(4): p. 1427-31.
52. Miyake, H., et al., *Health-related quality of life after chemotherapy for advanced germ cell tumors: a comparison of standard-dose and high-dose chemotherapy.* Int J Urol, 2004. **11**(7): p. 542-6.
53. Motzer, R.J., et al., *Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors.* J Clin Oncol, 1994. **12**(11): p. 2277-83.
54. Motzer, R.J., et al., *High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity.* J Clin Oncol, 1996. **14**(4): p. 1098-105.

55. Motzer, R.J., et al., *Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients*. J Clin Oncol, 2000b. **18**(6): p. 1173-80.
56. Motzer, R.J., et al., *Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer*. J Clin Oncol, 2000a. **18**(12): p. 2413-8.
57. Murphy, B.R., et al., *Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors*. J Clin Oncol, 1993. **11**(2): p. 324-9.
58. Mykletun, A., et al., *Side effects and cancer-related stress determine quality of life in long-term survivors of testicular cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(13): p. 3061-8.
59. NationalCancerInstitut, *Common Toxicity Criteria version 2.0*. 1999. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf>. Revisionsdatum: 01.04.2008.
60. Nichols, C.R., et al., *Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer--a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation*. J Clin Oncol, 1989. **7**(7): p. 932-9.
61. Parker, R.J., et al., *Taxol effect on cisplatin sensitivity and cisplatin cellular accumulation in human ovarian cancer cells*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1993(15): p. 83-8.
62. Pico, J.L., et al., *A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours*. Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1152-9.
63. Preiß, J., Dornhoff, W., Hagmann, F.-G., Schmieder, A.: *Onkologie 2006/07*. München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2006
64. Rick, O., et al., *High-dose chemotherapy in germ cell tumours: a large single centre experience*. Eur J Cancer, 1998. **34**(12): p. 1883-8.
65. Rick, O., et al., *Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepe followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(1): p. 81-8.

66. Rick, O., et al., *Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(18): p. 3713-9.
67. Rick, O., W. Siegert, and J. Beyer, *Chemotherapy in patients with metastatic or relapsed germ-cell tumours*. Cancer Treat Rev, 2001. **27**(5): p. 283-8.
68. Rodenhuis, S., et al., *A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission*. Ann Oncol, 1999. **10**(12): p. 1467-73.
69. Ronnen, E.A., et al., *Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy*. J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 6999-7004.
70. Rudberg, L., et al., *Self-perceived physical, psychologic, and general symptoms in survivors of testicular cancer 3 to 13 years after treatment*. Cancer Nurs, 2002. **25**(3): p. 187-95.
71. Saxman, S.B., C.R. Nichols, and L.H. Einhorn, *Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience*. J Clin Oncol, 1994. **12**(7): p. 1390-3.
72. Schwella, N., Huhn, D., *Mobilisation und Separation autologer Blutstammzellen*. Onkologe, 1998. **4**: p. 639-648.
73. Vaena, D.A., R. Abonour, and L.H. Einhorn, *Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables*. J Clin Oncol, 2003. **21**(22): p. 4100-4.
74. Velikova, G., *HDCT-Module*. ICRF Cancer Medicine Research Unit, St Jame's University Hospital, Leeds.
75. Vuky, J., et al., *Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 682-8.
76. Wierecky, J., et al., *Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2005. **131**(4): p. 255-60.

8 Anhang

8.1 UICC-Klassifikation

pT Primärtumor

pTis intratubuläre Neoplasie

pT1 Tumor begrenzt auf Hoden/Nebenhoden ohne Lymph-/Blutgefäßinvasion

pT2 Tumor begrenzt auf Hoden/Nebenhoden mit Lymph-/Blutgefäßinvasion oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea in die Tunica vaginalis

pT3 Tumor infiltriert den Samenstrang mit/ohne Lymph-/Blutgefäßinvasion

pT4 Tumor infiltriert das Skrotum mit/ohne Lymph-/Blutgefäßinvasion

N Lymphknotenmetastasen

N1 Lymphknotenmetastasen < 2 cm im Durchmesser, Anzahl < 5

N2 Lymphknotenmetastasen ≥ 2 cm und ≤ 5 cm im Durchmesser, oder Anzahl > 5 mit einem Durchmesser ≤ 5 cm

N3 Lymphknotenmetastasen > 5 cm im Durchmesser

M Fernmetastasen

M1a nichtregionäre Lymphknoten oder pulmonale Metastasen

M1b andere Fernmetastasen als nichtregionäre Lymphknoten oder pulmonale Metastasen

S Serumentumormarker

	LDH		β – HCG (IU/l)		AFP (ng/ml)
S1	< 1,5 fach des N	und	< 5.000	und	<1.000
S2	1,5 – 10 fach des N	oder	5.000 – 50.000	oder	1.000 – 10.000
S3	> 10 fach des N	oder	> 50.000	oder	> 10.000

N= Obergrenze des Normbereich

Stadieneinteilung**Stadium I**

IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
IS	pTX,0-4	N0	M0	S1-3

Stadium II

IIA	pTX,0-4	N1	M0	S0
	pTX,0-4	N1	M0	S1
IIB	pTX,0-4	N2	M0	S0
	pTX,0-4	N2	M0	S1
IIC	pTX,0-4	N3	M0	S0
	pTX,0-4	N3	M0	S1-3

Stadium III

			M1,	
IIIA	pTX,0-4	N0-3	M1a	S0
			M1,	
	pTX,0-4	N0-3	M1a	S1
IIIB	pTX,0-4	N1-3	M0	S2
			M1,	
	pTX,0-4	N0-3	M1a	S2
IIIC	pTX,0-4	N1-3	M0	S3
			M1,	
	pTX,0-4	N0-3	M1a	S3
	pTX,0-4	N0-3	M1b	S0-3

T0 = keine Anzeichen TX = nicht beurteilbar

(Quelle: Preiß, J., Dornhoff, W., Hagmann, F.-G., Schmieder, A.: *Onkologie 2006/07*.

München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH., 2006, S. 113f)

8.2 IGCCCG-Klassifikation: Prognosegruppen fortgeschritten metastasierter Keimzelltumoren

„Günstige Prognose“ Ereignisfreies Überleben 89%, Gesamtüberleben 92%		
Nichtseminome	Gondaler oder retroperitonealer Primärtumor und „günstige“ Markerkonstellation und keine extrapulmonalen Organmetastasen	AFP < 1000 ng/mL HCG < 5000 U/L LDH < 1,5facher oberer Normwert
Seminome	Jede Primärlokalisation und jede Markerkonstellation und keine extrapulmonalen Organmetastasen	normales AFP jedes HCG, jedes LDH
„Intermediäre Prognose“ Ereignisfreies Überleben 75%, Gesamtüberleben 80%		
Nichtseminome	Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor und „intermediäre“ Markerkonstellation und keine extrapulmonalen Organmetastasen	AFP 1000 – 10.000 ng/mL HCG 5000 – 50.000 U/L LDH 1,5 bis 10facher oberer Normwert
Seminome	Jegliche Primärlokalisation und extrapulmonale Organmetastasen	normales AFP jedes HCG, jede LDH
„Schlechte Prognose“ Ereignisfreies Überleben 41%, Gesamtüberleben 48%		
Nichtseminome	Extragenadaler mediastinaler Primärtumor oder „ungünstige“ Markerkonstellation oder extrapulmonale Organmetastasen	AFP > 10.000 ng/mL HCG > 50.000 U/L LDH > 10facher oberer Normwert
Seminome	Keine	

(Quelle: IGCCCG: International Germ Cell Consensus Classification: *A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancers* – International Germ Cell Cancer Collaborativ Group. J Clin Oncol 15:594-603, 1997)

8.3 Primäre Chemotherapie

Chemotherapieregime		Dosierung	Wiederholung	Zyklenzahl/ Prognose	
				Günstig	intermediär/schlecht
Cisplatin		20 mg/m ² Tag 1 - 5			
Etoposid	PEB	100 mg/m ² Tag 1 - 5	21 Tage	3	4
Bleomycin		30 mg abs. Tag 1, 8, 15			
Cisplatin		50 mg/m ² Tag 1 und 2			
Etoposid	PEB	165 mg/m ² Tag 1, 2, 3	21 Tage	3	4
Bleomycin		30 mg abs. Tag 1, 8, 15			
Cisplatin	PE	20mg/m ² Tag 1 - 5			
Etoposid		100 mg/ m ² Tag 1 – 5	21 Tage	4	
Cisplatin		20 mg/m ² Tag 1 - 5			
Etoposid	PEI	75 mg/m ² Tag 1 und 2	21 Tage		4
Ifosfamid		1, 2 g/m ² Tag 1 – 5			

(Quelle: Krege, S., et al., *European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II*. Eur Urol, 2008. **53**(3): p. 497-513.)

8.4 Konventionell dosierte Salvagechemotherapie

Chemotherapieregime		Dosierung	Wiederholung	Zyklenzahl
Cisplatin		20 mg/m ² Tag 1 - 5		
Etoposid	PEI	75 mg/m ² Tag 1 - 5	21 Tage	3 - 4 Zyklen
Ifosfamid		1200 mg/m ² Tag 1 – 5		
Cisplatin		20 mg/m ² Tag 1 - 5		
Vinblastin	VeIP	0,11 mg/kg Tag 1 u. 2	21 Tage	4 Zyklen
Ifosfamid		1200 mg/m ² Tag 1 – 5		
Paclitaxel		175 - 250 mg/m ² Tag 1		
Ifosfamid	TIP	1200 mg/m ² Tag 2 - 6	21 Tage	4 Zyklen
Cisplatin		20 mg/m ² Tag 2 - 6		

(Quelle: Loehrer, P.J., Sr., et al., *Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor*. J Clin Oncol, 1998. 16(7): p. 2500-4; Motzer, R.J., et al., *Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer*. J Clin Oncol, 2000. 18(12): p. 2413-8.)

8.5 Beyer Score: Prognoseabschätzung für das Therapieansprechen auf HDCT in der Salvagetherapie

Risikofaktor	Scorewert
mediastinale Primärlokalisierung des Tumors	1
unbehandeltes Rezidiv/progrediente Erkrankung vor HDCT Beginn	1
kurzes und transientes Ansprechen auf cisplatinhaltige Therapie	1
Progress unter cisplatinhaltiger Therapie	2
exzessive HCG Erhöhung > 1.000 U/L vor HDCT-Beginn	2

Scorewert 0: günstige Prognose (Gesamtüberleben 61%, ereignisfreies Überleben 51%)*

Scorewert 1 – 2: intermediäre Prognose (Gesamtüberleben 34%, ereignisfreies Überleben 27%)*

Scorewert > 2: schlechte Prognose (Gesamtüberleben 8%, ereignisfreie Überleben 5%)*

*Werte beziehen sich auf zwei Jahre

(Quelle: J.Beyer et al: *High – Dose Chemotherapy as salvage Treatment in Germ Cell Tumors: A Multivariate Analysis of Prognostic Variables*. J Clin Oncol 14: 2638 - 2645, 1996)

8.6 Einhorn Score: Prognoseabschätzung für das Therapieansprechen auf HDCT in der Salvagetherapie

Risikofaktor	Scorewert
Third-line oder mehr durchgeführte Chemotherapien	3
Cisplatinrefraktärer GCT	2
Ungünstige Prognosegruppe nach der IGCCCG-Klassifikation	2

Scorewert 0: günstige Prognose (Gesamtüberleben 81%)*

Scorewert 2–3: intermediäre Prognose (Gesamtüberleben 58%)*

Scorewert > 3: schlechte Prognose (Gesamtüberleben 36%)*

*Werte beziehen sich auf 20 Monate

(Quelle: L. H. Einhorn et al: *High – Dose Chemotherapy and Stem – Cell Rescue for Metastatic Germ Cell Tumors*. N Engl J Med 357; 4: 340 - 348, 2007)

8.7 Therapieplan

<u>Tag</u>	<u>Medikamente*</u>	<u>Dosierung</u>
-7	Amphotericin B	24 ml/Tag i.v. bis Leukozyten > 1000/ μ l
	Allopurinol	1 x 300 mg/Tag p.o.
	Hydratation	1500 ml NaCl 0,9% i.v.
	Dexamethason	4 mg p.o. abends
-6	Antiemese siehe unten	
	Allopurinol	1 x 300 mg/Tag p.o.
	Hydratation	1500 ml NaCl 0,9% + 1500 ml G 5% i.v.
	Paclitaxel	225 mg/m ² in 250 ml G 5% über 3 Stunden vorher
		1 Ampulle Fenistil i.v. und 1 Ampulle Ranitic i.v.
	Cisplatin	20 mg/m ² in 250 ml NaCl 0,9% über 30 min
	Etoposid	300 mg/m ² in 500 ml NaCl 0,9% über 1 Stunde
	Ifosfamid	2 g/m ² in 1000 ml NaCl 0,9% über 2 Stunden
	Mesna	1000 mg absolut als Kurzinfusion unmittelbar vor Beginn und 3 g/24 Stunden i.v. bis Ifosfamid Ende
-5	wie am Tag -6, ohne Paclitaxel	
-4	wie am Tag -6, ohne Paclitaxel	
-3	wie am Tag -6, ohne Paclitaxel	
-2	wie am Tag -6, ohne Paclitaxel	
-1	Hydratation mit 1500 ml NaCl 0,9%	
0	Stammzellübertragung mit $\geq 2 \times 10^6$ CD34+-Zellen/kg	

Antiemese:

Tag -6 bis Tag -2	Lorazepam	1 mg morgens und abends p.o
	Dexamethason	20 mg als Kurzinfusion vor Cisplatin
	Granisetron	3 mg als Kurzinfusion vor Cisplatin

** Handelsnamen und Hersteller:*

AmphotericinB	<i>Ampho-Moronal^R</i>
Allopurinol	<i>Allopurinol Hexal^R, Hexal, Holzkirchen</i>
Dexamethason	<i>Fortecortin^R, Merck, Darmstadt</i>
Paclitaxel	<i>Taxol^R, Bristol-Meyers Squibb, München</i>
Dimetindenmaleat	<i>Fenistil^R, Novartis, München</i>
Ranitidin	<i>Ranitic^R, Hexal, Holzkirchen</i>
Cisplatin	<i>Platinex^R, Bristol-Meyers Squibb, München</i>
Etoposid	<i>Etopophos^R, Bristol-Meyers Squibb, München</i>
Ifosfamid	<i>Holoxan^R, Baxter Oncology, Halle</i>
Mesna	<i>Uromitexan^R, Baxter Oncology, Halle</i>
Lorazepam	<i>Tavor^R, Weyth Pharma, Münster</i>
Granisetron	<i>Kevatril^R, Roche, Grenach-Wyhl</i>

8.8 Dokumentationsbogen

ANALYSE SEQUENTIELLER
HOCHDOSISCHEMOTHERAPIE MIT AUTOLOGER
STAMMZELLTRANSPLANTATION BEI
REFRAKTÄREN UND REZIDIVIERTEN
KEIMZELLTUMOREN

SID

└ └

Initiale (Vor-& Nachname)

└ └

Geburtsdatum

└ └ . └ └ . └ └

Therapieabbruch

☐

SAE

☐

Patient lost to follow

☐

Überlebensstatus am Ende der Studie

☐

lebt

☐

Tod des Patienten

☐

Dokumentation vollständig

Erstdiagnose

Lokalisation des Primärtumors _____

Diagnosedatum

__ __. __ __. __ __

Marker bei Diagnose

Einheit austitrierte Werte

HCG initial

AFP initial

LDH initial

Histologie des Primärtumors

unbekannt

☐

Nichtseminom

☐ nein ☐ ja

Seminom

☐ nein ☐ ja

reifes Teratom

☐ nein ☐ ja

Tumor bei Primärdiagnose

Anzahl und max. Größe

Anzahl und max. Größe

Abdomen

☐ nein ☐ ja

Leber ☐ nein ☐ ja

Mediastinum

☐ nein ☐ ja

ZNS ☐ nein ☐ ja

Hals

☐ nein ☐ ja

Skelett ☐ nein ☐ ja

Lunge

☐ nein ☐ ja

Sonst. ☐ nein ☐ ja

Primärtherapie

Chemotherapie

☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum

Zyklenzahl/Schema

Therapieansprechen

Markerverlauf: AFP

HCG

Radiatio

☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum

Lokalisation

Therapieansprechen

Markerverlauf: AFP

HCG

Sequentielle Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei refraktären und rezidierten Keimzelltumoren

Resektion ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum _____ Lokalisation _____

Histologie:

undiff. Tumor ☐ nein ☐ ja

Nekrose ☐ nein ☐ ja

reifes Teratom ☐ nein ☐ ja

Sonstige ☐ nein ☐ ja

Resttumor ☐ nein ☐ ja

Markerverlauf: AFP _____

wenn ja, wo _____

HCG _____

Postoperative Chemotherapie ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum _____ Zyklenzahl/Schema _____

Therapieansprechen _____ Markerverlauf: AFP _____

HCG _____

Postoperative Radiatio ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum _____ Lokalisation _____

Therapieansprechen _____ Markerverlauf: AFP _____

HCG _____

Bestes Therapieansprechen auf Primärtherapie

Datum . .

☐ cCR ☐ pCR ☐ sCR ☐ PRm- ☐ PRm+ ☐ SD ☐ PD

Erneuter Progress ☐ nein ☐ ja, wenn ja Datum . .

Kommentar zur Primärtherapie

Salvagetherapie

Salvagetherapie vor Hochdosischemotherapie ☐ nein ☐ ja *wenn nein, weiter auf Seite 5*

Wenn ja, bitte folgendes angeben:

Datum der Diagnose Progress/Rezidiv _ _ . _ _ . _ _

Marker bei Diagnose Progress/Rezidiv

Einheit austitrierte Werte

HCG _____
AFP _____
LDH _____

Tumorlokalisation

	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Anzahl und max. Größe		<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Anzahl und max. Größe
Abdomen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Leber	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Mediastinum	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	ZNS	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Hals	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Skelett	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Lunge	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Sonst.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____

Chemotherapie ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum	_____	Zyklenzahl/Schema	_____
Therapieansprechen	_____	Markerverlauf: AFP	_____
		HCG	_____

Radiatio ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum	_____	Lokalisation	_____
Therapieansprechen	_____	Markerverlauf: AFP	_____
		HCG	_____

Sequentielle Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei refraktären
und rezidierten Keimzelltumoren

Resektion ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Datum _____ Lokalisation _____

Histologie:

undiff. Tumor ☐ nein ☐ ja

reifes Teratom ☐ nein ☐ ja

Nekrose ☐ nein ☐ ja

Sonstige ☐ nein ☐ ja

Resttumor ☐ nein ☐ ja
wenn ja, wo _____

Markerverlauf: AFP _____
HCG _____

Postoperative Chemotherapie ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum _____ Zyklenzahl/Schema _____
Therapieansprechen _____ Markerverlauf: AFP _____
HCG _____

Postoperative Radiatio ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum _____ Lokalisation _____
Therapieansprechen _____ Markerverlauf: AFP _____
HCG _____

Bestes Therapieansprechen auf Salvagetherapie	Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> cCR <input type="checkbox"/> pCR <input type="checkbox"/> sCR <input type="checkbox"/> PRm- <input type="checkbox"/> PRm+ <input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> PD	
Erneuter Progress <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, wenn ja	Datum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Kommentar zur Salvagetherapie:

Zusammenfassung der Therapie vor HDCT

Salvagetherapie ☐ nein ☐ ja wenn ja: Anzahl _____

Cisplatinansprechen auf bisherige Therapie

☐ sensitiv ☐ refraktär ☐ absolut refraktär

Status vor Beginn der Hochdosismchemotherapie

Datum der Diagnose Rezidiv oder Progress _____

Marker bei Diagnose Progress/Rezidiv

Einheit austitrierte Werte

HCG initial _____

AFP initial _____

LDH initial _____

Tumorlokalisation

Abdomen ☐ nein ☐ ja Anzahl und max. GröÖe _____
Mediastinum ☐ nein ☐ ja _____
Hals ☐ nein ☐ ja _____
Lunge ☐ nein ☐ ja _____

Leber ☐ nein ☐ ja Anzahl und max. GröÖe _____
ZNS ☐ nein ☐ ja _____
Skelett ☐ nein ☐ ja _____
Sonst. ☐ nein ☐ ja _____

Status und Organfunktion

GröÖe [cm] _____

Gewicht [kg] _____

Karnofsky Status [%] _____

Serumharnstoff mg/dl _____

Serumkreatinin mg/dl _____

Gesamtbilirubin mg/dl _____

GOT (AST) mg/dl _____

GPT (ALT) mg/dl _____

Hämoglobin g/dl _____

Leukozyten nl⁻¹ _____

Thrombozyten nl⁻¹ _____

Paraesthesien ☐ nein ☐ ja, wenn ja

Grad _____

Reflexminderung ☐ nein ☐ ja, wenn ja

Grad _____

Hörminderung ☐ nein ☐ ja, wenn ja

Grad _____

Kommentar:

1. Zyklus Tax-HD-PEI

Tumormarker vor Therapiebeginn

Einheit austitrierte Werte

HCG _____

AFP _____

Datum des Therapiebeginns

__ __ . __ __ . __ __

	Tag -6	Tag -5	Tag -4	Tag -3	Tag -2	Tag -1
Paclitaxel [mg]	__ __ __ __					
Cisplatin [mg]		__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __
Etoposid [mg]		__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __
Ifosfamid [g]		__ __ , __	__ __ , __	__ __ , __	__ __ , __	__ __ , __

Falls Dosisreduktion, warum: _____

Datum der Reinfusion __ __ . __ __ . __ __

Absolute Menge reinfundierter CD 34+ Zellen: __ __ __ __ x10⁶

Zytokin ☐ nein ☐ ja falls ja, Anzahl der Tage __ __ Dosis Zytokin [µg/d] __ __ __

Maximale Organtoxizitäten schlechtester Karnofsky [%] __ __ __

Hämatologische Toxizitäten

Hämoglobin	Grad	_____
Leukozyten	Grad	_____
Thrombozyten	Grad	_____

Tage Neutrophile <0,5 nl ⁻¹	__ __	Anzahl EK Substitution	__ __
Tage Thrombozyten <20 nl ⁻¹	__ __	Anzahl TK Substitution	__ __

Nichthämatologische Toxizitäten

Mukositis	Grad	_____	Bewusstsein	Grad	_____
Erbrechen	Grad	_____	Reflexminderung	Grad	_____
Durchfall	Grad	_____	Paraesthesien	Grad	_____
Obstipation	Grad	_____	Hörminderung	Grad	_____
Bilirubinanstieg	Grad	_____	Schmerzen	Grad	_____
Transaminasen	Grad	_____	Hauttoxizität	Grad	_____
Serumkreatinin	Grad	_____	Pulmonale Toxizität	Grad	_____
Serumharnstoff	Grad	_____	Kardiale Toxizität	Grad	_____
Hämaturie	Grad	_____	Infektionen	Grad	_____

Beatmung notwendig ☐ nein ☐ ja

Dialyse notwendig ☐ nein ☐ ja

Kommentar:

Zwischenevaluierung

Datum der Evaluierung . .

Marker bei Evaluierung

Einheit austitrierte Werte

HCG _____
AFP _____
LDH _____

Tumorlokalisation

		Anzahl und max. Größe			Anzahl und max. Größe
Abdomen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____		Leber	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja _____
Mediastinum	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____		ZNS	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja _____
Hals	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____		Skelett	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja _____
Lunge	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____		Sonst.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja _____

Bestes Therapieansprechen auf TaxHD-PEI Datum LL. LL. LL

☐ cCR ☐ pCR ☐ sCR ☐ PRm- ☐ PRm+ ☐ SD ☐ PD

Erneuter Progress ☐ nein ☐ ja, wenn ja Datum . .

Kommentar zur bisherigen Hochdosischemotherapie:

2. Zyklus Tax-HD-PEI

Tumormarker vor Therapiebeginn

	Einheit	austitrierte Werte
HCG		_____
AFP		_____

Datum des Therapiebeginns

__ __ . __ __ . __ __

Tag -6	Tag -5	Tag -4	Tag -3	Tag -2	Tag -1
--------	--------	--------	--------	--------	--------

Paclitaxel [mg]	__ __ __ __				
Cisplatin [mg]		__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __
Etoposid [mg]		__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __
Ifosfamid [g]		__ __ , __	__ __ , __	__ __ , __	__ __ , __

Falls Dosisreduktion, warum: _____

Datum der Reinfusion __ __ . __ __ . __ __

Absolute Menge reinfundierter CD 34+ Zellen: __ __ __ __ x10⁶

Zytokin ☐ nein ☐ ja falls ja, Anzahl der Tage __ __ Dosis Zytokin [µg/d] __ __ __

Maximale Organtoxizitäten

schlechtester Karnofsky [%] __ __ __

Hämatologische Toxizitäten

Hämoglobin	Grad	_____
Leukozyten	Grad	_____
Thrombozyten	Grad	_____

Tage Neutrophile <0,5 nl ⁻¹	__ __	Anzahl EK Substitution	__ __
Tage Thrombozyten <20 nl ⁻¹	__ __	Anzahl TK Substitution	__ __

Nichthämatologische Toxizitäten

Mukositis	Grad	_____	Bewusstsein	Grad	_____
Erbrechen	Grad	_____	Reflexminderung	Grad	_____
Durchfall	Grad	_____	Paraesthesien	Grad	_____
Obstipation	Grad	_____	Hörminderung	Grad	_____
Bilirubinanstieg	Grad	_____	Schmerzen	Grad	_____
Transaminasen	Grad	_____	Hauttoxizität	Grad	_____
Serumkreatinin	Grad	_____	Pulmonale Toxizität	Grad	_____
Serumharnstoff	Grad	_____	Kardiale Toxizität	Grad	_____
Hämaturie	Grad	_____	Infektionen	Grad	_____

Beatmung notwendig ☐ nein ☐ ja

Dialyse notwendig ☐ nein ☐ ja

Kommentar:

3. Zyklus Tax-HD-PEI

Tumormarker vor Therapiebeginn

	Einheit	austitrierte Werte
HCG		_____
AFP		_____

Datum des Therapiebeginns

__ __ . __ __ . __ __

Tag -6	Tag -5	Tag -4	Tag -3	Tag -2	Tag -1
--------	--------	--------	--------	--------	--------

Paclitaxel [mg]	__ __ __ __				
Cisplatin [mg]		__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __
Etoposid [mg]		__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __	__ __ __ __
Ifosfamid [g]		__ __ , __	__ __ , __	__ __ , __	__ __ , __

Falls Dosisreduktion, warum: _____

Datum der Reinfusion __ __ . __ __ . __ __

Absolute Menge reinfundierter CD 34+ Zellen: __ __ __ __ x10⁶

Zytokin ☐ nein ☐ ja falls ja, Anzahl der Tage __ __ Dosis Zytokin [µg/d] __ __ __

Maximale Organtoxizitäten

schlechtester Karnofsky [%] __ __ __

Hämatologische Toxizitäten

Hämoglobin	Grad	_____
Leukozyten	Grad	_____
Thrombozyten	Grad	_____

Tage Neutrophile <0,5 nl ⁻¹	__ __	Anzahl EK Substitution	__ __
Tage Thrombozyten <20 nl ⁻¹	__ __	Anzahl TK Substitution	__ __

Nichthämatologische Toxizitäten

Mukositis	Grad	_____	Bewusstsein	Grad	_____
Erbrechen	Grad	_____	Reflexminderung	Grad	_____
Durchfall	Grad	_____	Paraesthesien	Grad	_____
Obstipation	Grad	_____	Hörminderung	Grad	_____
Bilirubinanstieg	Grad	_____	Schmerzen	Grad	_____
Transaminasen	Grad	_____	Hauttoxizität	Grad	_____
Serumkreatinin	Grad	_____	Pulmonale Toxizität	Grad	_____
Serumharnstoff	Grad	_____	Kardiale Toxizität	Grad	_____
Hämaturie	Grad	_____	Infektionen	Grad	_____

Beatmung notwendig ☐ nein ☐ ja

Dialyse notwendig ☐ nein ☐ ja

Kommentar:

Evaluierung nach 6 Wochen

Daum der Evaluierung L L . L L . L L

Marker bei Evaluierung

Einheit austitrierte Werte

HCG _____
AFP _____
LDH _____

Tumorlokalisation

Anzahl und max. Größe

Anzahl und max. Größe

Abdomen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Mediastinum	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Hals	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Lunge	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____

Leber ☐ nein ☐ ja _____
 ZNS ☐ nein ☐ ja _____
 Skelett ☐ nein ☐ ja _____
 Sonst. ☐ nein ☐ ja _____

Organtoxizitäten bei Evaluierung

Gewicht [kg] schlechtester Karnofsky [%] ☐ ☐ ☐

Mukositis	Grad	_____
Erbrechen	Grad	_____
Durchfall	Grad	_____
Obstipation	Grad	_____
Bilirubinanstieg	Grad	_____
Transaminasen	Grad	_____
Serumkreatinin	Grad	_____
Serumharnstoff	Grad	_____
Hämaturie	Grad	_____

Bewusstsein	Grad _____
Reflexminderung	Grad _____
Paraesthesien	Grad _____
Hörminderung	Grad _____
Schmerzen	Grad _____
Hauttoxizität	Grad _____
Pulmonale Toxizität	Grad _____
Kardiale Toxizität	Grad _____
Infektionen	Grad _____

Bestes Therapieansprechen auf TaxHD-PEI

Datum . . ☐ cCR ☐ pCR ☐ sCR ☐ PRm- ☐ PRm+ ☐ SD ☐ PDErneuter Progress ☐ nein ☐ ja, wenn ja Datum . .

Residualtumoresektion ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Datum _____ Lokalisation _____

Histologie:

undiff. Tumor	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Nekrose	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
reifes Teratom	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Sonstige	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja

Resttumor ☐ nein ☐ ja wenn ja, wo _____

An welcher Klinik:

Tel. und Fax der Klinik:

Nachbestrahlung ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum _____ Lokalisation _____

An welcher Klinik:

Tel. und Fax der Klinik:

Kommentar zur bisherigen Evaluierung:

Stationäre Aufenthalte

Angaben beziehen sich auf den Zeitraum von Beginn der Induktionschemotherapie bis zur
Evaluierung 12 Wochen nach letzter Chemotherapie

	Aufnahmedatum	Entlassungsdatum	Kommentar
Induktionschemotherapie:	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
Apherese	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
1. TaxHD-PEI	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
2. TaxHD-PEI	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
3. TaxHD-PEI	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
Sonstige:			
_____	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
_____	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
_____	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____
_____	__ __. __ __. __ __	__ __. __ __. __ __	_____

Evaluierung nach ____ Wochen

Daum der Evaluierung _ _ . _ _ . _ _

Marker bei Evaluierung

	Einheit	austitrierte Werte
HCG		_____
AFP		_____
LDH		_____

Tumorlokalisation

Anzahl und max. Größe

Anzahl und max. Größe

Abdomen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Leber	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Mediastinum	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	ZNS	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Hals	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Skelett	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____
Lunge	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____	Sonst.	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	_____

Organtoxizitäten bei Evaluierung

Gewicht [kg] _ _ _ schlechterster Karnofsky [%] _ _ _

Mukositis	Grad _____	Bewusstsein	Grad _____
Erbrechen	Grad _____	Reflexminderung	Grad _____
Durchfall	Grad _____	Paraesthesien	Grad _____
Obstipation	Grad _____	Hörminderung	Grad _____
Bilirubinanstieg	Grad _____	Schmerzen	Grad _____
Transaminasen	Grad _____	Hauttoxizität	Grad _____
Serumkreatinin	Grad _____	Pulmonale Toxizität	Grad _____
Serumharnstoff	Grad _____	Kardiale Toxizität	Grad _____
Hämaturie	Grad _____	Infektionen	Grad _____

Bestes Therapieansprechen auf TaxHD-PEI

Datum _ _ . _ _ . _ _

☐ cCR ☐ pCR ☐ sCR ☐ PRm- ☐ PRm+ ☐ SD ☐ PD

Erneuter Progress ☐ nein ☐ ja, wenn ja Datum _ _ . _ _ . _ _

Residualtumoresektion ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Datum _____ Lokalisation _____

Histologie:

undiff. Tumor	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Nekrose	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
reifes Teratom	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	Sonstige	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja

Resttumor ☐ nein ☐ ja wenn ja, wo _____

An welcher Klinik:

Tel. und Fax der Klinik:

Nachbestrahlung ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, bitte angeben:

Zeitraum _____ Lokalisation _____

An welcher Klinik:

Tel. und Fax der Klinik:

Kommentar zur bisherigen Evaluierung

Letzte Evaluierung

Ende der Nachbeobachtung aufgrund ☐ maximaler Nachbeobachtung
☐ Tod des Patienten
☐ sonstiger Grund: _____

Datum der letzten Evaluierung _ _ . _ _ . _ _

Überlebensstatus bei letzter Evaluierung

☐ lebt

Remissionsstatus

☐ cCR ☐ pCR ☐ sCR ☐ PRm- ☐ PRm+ ☐ SD ☐ PD

falls erneuter Progress Datum _ _ . _ _ . _ _

☐ verstorben

Todesursache

- ☐ Tumorprogress
☐ therapiebedingter Todesfall; Todesursache: _____
☐ nicht therapiebedingter Todesfall: _____

Falls lebt, bitte angeben:

Organtoxizität bei letzter Evaluierung

Gewicht [kg] _ _ _ schlechtester Karnofsky [%] _ _ _

Wenn ja, bitte angeben:

Transaminasen	Grad _____
Serumkreatinin	Grad _____
Serumharnstoff	Grad _____
Paraesthesien	Grad _____
Reflexminderung	Grad _____
Hörminderung	Grad _____

Sonstige Organtoxizitäten: _____

Kommentar:

8.9 Karnofsky Performance Index (nach Karnofsky et al, 1948)

Zustand des Patienten	Index
Patient ist beschwerdefrei, keine Krankheitszeichen	100%
Patient ist fähig zur normalen Aktivität, nur geringe Krankheitszeichen	90%
Mit Anstrengung normale Aktivität, mäßige Krankheitszeichen	80%
Selbstversorgung ist möglich, Patient ist jedoch unfähig zur Entfaltung einer normalen Aktivität oder aktiven Tätigkeit	70%
Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe	60%
Patient benötigt erhebliche Hilfeleistungen und häufig medizinische Pflege	50%
Patient ist behindert und pflegebedürftig	40%
Patient ist stark behindert. Krankenhausaufnahme ist indiziert, unterstützende Therapie notwendig	30%
Patient ist schwer krank, Krankenhausaufnahme ist zur aktiven Unterstützung notwendig	20%
Patient ist moribund, rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung	10%

(Quelle: Karnofsky D.A., W.H.A., L.F. Craver, J.H. Burchenal, *The use of nitrogen mustards in palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma*. Cancer, 1948. 1: p. 634-56.)

8.10 QLQ-C30 Fragebogen zur Lebensqualität

SID

Nachsorge nach Monaten

QLQ-C30 Fragebogen zur Lebensqualität

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst mit der Antwort, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein (Vor-& Nachnamen)

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr) . .

Das heutige Datum . .

1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

Während der letzten Woche:

6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

8. Waren Sie kurzatmig?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

Während der letzten Woche:

9. Hatten Sie Schmerzen?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

10. Mussten Sie sich ausruhen?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

11. Hatten Sie Schlafstörungen

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

12. Fühlten Sie sich schwach?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

13. Hatten Sie Appetitmangel?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

14. War Ihnen übel?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

15. Hatten Sie erbrochen?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

16. Hatten Sie Verstopfung?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

17. Hatten Sie Durchfall?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

18. Waren sie müde?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

21. Fühlten Sie sich angespannt?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

23. Waren Sie reizbar?

☐ überhaupt nicht ☐ wenig ☐ mäßig ☐ sehr

8.11 Beurteilung der akuten Nebenwirkungen (modifiziert nach den Common Toxicity Criteria *)

Toxizitäten	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Hämoglobin	≤ 11 g/dl	≤ 10 g/dl	≤ 8 g/dl	≤ 6,6 g/dl
Leukozyten	≤ 4000/ µl	≤ 3000/µl	≤ 2000/µl	≤ 999/µl
Thrombozyten	≤ 100000/µl	≤ 75000/µl	≤ 50000/µl	≤ 24999/µl
Mukositis	Halsschmerzen, Erythem	Erythem, Ulcus	Ulcera, nur flüssige Kost möglich	orale Ernährung unmöglich
Erbrechen	1x/24h	2 - 5x/24h	6 - 10x/24h	> 10x/24h
Durchfall	≤ 2 Tage	> 2 Tage	Therapie erforderlich	blutig und/oder Dehydratation
Obstipation	≤ 4 Tage	> 4 Tage, einfache Therapie	Subileus, i.v. Stimulation	Ileus
Billirubinanstieg	> 1 mg/dl, > 20 µmol/l	> 1,5 mg/dl, > 40 µmol/l	> 3 mg/dl, > 85 µmol/l	> 5 mg/dl, > 170 µmol/l
Transaminasen: SGOT/SGPT	> 20 U/l	> 50 U/l	> 100 U/l	> 500 U/l

Toxizitäten	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Serumkreatinin	> 1,5 mg/dl, > 110 µmol/l	> 2 mg/dl, > 220 µmol/l	> 4 mg/dl, > 400 µmol/l	> 7,8 mg/dl, > 800 µmol/l
Serumharnstoff	> 57 mg/dl	> 115 mg/dl	> 160 mg/dl	> 230 mg/dl
Hämaturie	mikroskopisch	makroskopisch	makroskopisch mit Koageln	obstruktive Uropathie
Bewusstsein	passagere Lethargie	somnolent, > 50% wach	somnolent, < 50% wach	Koma
Reflexminderung	leicht verminderte Sehnenreflexe	deutlich verminderte Sehnenreflexe	Paresen	Paralyse
Paraesthesien	leichte distal betonte Paraesthesien	leichte proximal betonte Paraesthesien	schwere erträgliche Paraesthesien	therapiebedürftige Paraesthesien
Hörminderung	subjektive Hörminderung	objektive Hörminderung	lautes Sprechen wird verstanden	Verständigung erschwert
Schmerzen	mild, keine Therapie	NSAID nötig	opiatpflichtig	therapierefraktär
Hauttoxizitäten	Erythem/Exanthem, Melanoderm	Erythem/Exanthem mit Puritus oder Desquamation	Erythem/Exanthem mit Vesiceln oder Ulceration	exfoliative Dermatitis oder Nekrosen

Toxizitäten	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
pulmonale Toxizität	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Ruhedyspnoe mit Sauerstoffbedarf	Intubation und Beatmung nötig
kardiale Toxizität	asymptomatische Veränderungen	vorübergehende Symptome, keine Therapie	Symptome mit Besserung auf spezifische Therapie	therapierefraktäre Dysfunktion
Infektionen	lokale Infektion, keine i.v. Antibiotika	FUO, Therapie mit i.v. Antibiotika	Organinfektion oder positive Blutkultur	Sepsis

* National Cancer Institut, Common Toxicity Criteria version 2.0. 1999. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf>.

Revisionsdatum: 01.04.2008

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg

Albert, Aumüller, Bals, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Beyer, Bien, Bolm, Cetin, Czubayko, Daut, Dietrich, Dinges, Dünne, Feuser, Funck, Gerdes, Geyer, Görg C., Görg K., Grimm, Koolmann, Happle, Hassan, Henzel, Hermann-Lingen, Hertl, Jungclas, Kann, Keller, Kill, Klose, Koch, Koolmann, Krause, Kühnert, Krieg, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Lübbe, Maisch, Max, Moll, Mueller, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Paletta, Plant, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Roelke, Röper, Rothmund, Rudolph, Schade, Schäfer, Schnabel, Schrader, Schulze, Seitz, Seyberth, Seyfarth, Steiniger, Stempel, Sundermeyer, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin, Zwiorek

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Beyer für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. A. Lorch, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr hilfreich zur Seite stand, mich ermutigte und meine zahllosen Fragen beantwortete.

Ebenfalls möchte ich herzlich den beteiligten Patienten für ihre Mithilfe danken, die damit die Arbeit ermöglichen.

Meinen lieben Eltern und meinem zukünftigen Ehemann möchte ich in ganz besonderer Weise danken, meinen Eltern für die stets liebevolle und bestärkende Unterstützung sowie die Ermöglichung meines Studiums und meinem zukünftigen Ehemann, der mir in dieser Zeit fortwährend aufmunternd und beratend zur Seite gestanden hat.